FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

605

Année 1967

THÈSE

No

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

DEBRAS Christian

né le 16 Juin 1939 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 7 Juin 1967

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE A DOSE PHARMACOLOGIQUE EN ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

TOME I

Président de Thèse : Monsieur Guy VOURC'H, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

F A C U L T E DE M E D E C I N E DE P A R I S

ANNEE 1967 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

D E B R A S Christian

né le 16 Juin 1939 à PARIS

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

7 juin 1967

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'UTILISATION DE L'HEMISUCCINATE d'HYDROCORTISONE A DOSE PHARMACOLOGIQUE EN ANESTHESIE-REANIMATION

Président : Monsieur Guy VOURC'H, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

15.1.1967

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F.de), Gennes (L.de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologique...	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS(H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale.Droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)

../...

Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique.....	
Pathologie expérimentale et comparée...	BRUMPT (L.C.)
	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	
Pathologie et thérapeutique générales.	TURIAF (J.)
	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

.../...

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique cardiologique (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
	LORTAT (Beaujon)..... JACOB (J.L.)
	- ..... BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales : Cochin.....	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu..	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpétrière.	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)

../...

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)..... CASTAIGNE (P.)
(Bicêtre) ..... DEPARIS (M.)
(Broussais) ..... MILLIEZ (P.)
Clinique médicales : Cochin ..... N...
Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)
Pitié ..... DREYFUS (G.)
Saint-Antoine..... CONTE (M.)
Saint-Antoine..... KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine..... BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)..... JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).... GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales : Baudelocque.. LACOMME (M.)
Saint-Antoine.. MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).. OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique (Lariboisière)..... AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).. DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F.Widal)..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond Poincaré) ..... JUDET (R.)

../...

Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A.Chantin).....	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)....	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie médicale (Pitié)	RAMBERT (P.)
Séméiologie médicale (Rothschild).....	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais).....	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie.....	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
	CARTIER (P.
Biochimie médicale	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)

../...

Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (F.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle
Conservateur en chef de la bibliothèque	CHAINTREUIL (G.)
Conservateur du Musée d'histoire de la médecine	M.le Dr HAHN (A.)
Conservateurs	Mlle DUMAITRE (P.) LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.) FORGET (F.) Mlles DUROZOY (M.F.) ROBERGE (D.) Dr.SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FILLE,

A TOUS CŒUX QUI NOUS SONT CHERS.

A la mémoire de

Monsieur le Professeur Agrégé Jean FAUREL,

Chirurgien des Hôpitaux,

qui nous avait accordé le précieux privilège de sa confiance et nous a donné le goût de la Réanimation des malades chirurgicaux.

En témoignage de respectueuse et fidèle reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G.VOURC'H

Professeur d'anesthésiologie,

Officier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter

la présidence de cette thèse

En hommage très respectueux.

A Monsieur le Professeur M. CARA,

Professeur Agrégé d'Anesthésiologie,

Anesthésiologiste des Hôpitaux,

Chef du Département d'Anesthésiologie du groupe hospitalier Necker-Enfants Malades-Vaugirard,

Directeur du Laboratoire Expérimental de Physique de l'Assistance Publique à Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

A qui nous devons l'enseignement de la Réanimation respiratoire et la très fructueuse expérience acquise dans son service,

En hommage très respectueusement reconnaissant.

A Monsieur le Docteur M.POISVERT,

Directeur Adjoint du Laboratoire Expérimental de Physique de l'Assistance Publique à Paris,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a montré la voie à suivre dans l'élaboration de notre travail.

En gratitude pour ses précieux conseils et son enseignement.

A Monsieur le Professeur P.JOLIS,

Professeur Agrégé d'Anesthésiologie,

Directeur de l'Enseignement du Secourisme

de la Croix Rouge Française,

qui nous a communiqué depuis longtemps l'intérêt passionné qu'il porte à la Réanimation d'urgence et aux premiers secours,

En remerciement de l'exemple et de l'aide qu'il nous a toujours apportés dans les circonstances difficiles.

A Monsieur le Professeur TCHERDAKOFF

Professeur Agrégé,

Médecin des Hôpitaux,

En reconnaissance pour la patience avec laquelle il nous a guidé dans notre initiation à la néphrologie.

A Monsieur le Professeur COUINAUD

Professeur Agrégé,

Chirurgien des Hôpitaux,

qui nous a enseigné, avec patience, les rudiments de chirurgie digestive et nous a guidé lors de la surveillance post-opératoire de malades souvent fragiles,

En remerciement de la compréhension qu'il a toujours apportée dans la correction de nos erreurs.

A Monsieur le Docteur CARON

Neuro-Chirurgien des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

En remerciement pour la patience et la précision dont il a toujours fait preuve dans un enseignement souvent difficile et parfois déroutant tant en neurologie que lors des suites d'interventions Neuro-chirurgicales.

A Monsieur le Docteur VOJINOVITCH

qui a guidé nos premiers pas dans
le vaste et merveilleux domaine qu'est
celui de la Médecine Générale,

Qu'Il soit remercié pour la patience,
la gentillesse, la fermeté, mais la
délicatesse dont il a toujours fait preuve
lors de la correction de nos erreurs.

A Madame le Docteur Th. BOREAU,

et

A Madame le Docteur J.LEPINTRE,

A Mademoiselle le Docteur M.DURUPT,

A Mademoiselle le Docteur M.LUPOLD,

En reconnaissance pour leur précieux enseignement.

A Monsieur le Docteur Yves LOUVILLE,

En témoignage de notre amitié sans faille .

Nous remercions aussi, très sincèrement,
tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation
de ce travail,

Monsieur le Docteur H.LABORIT,

Monsieur le Professeur Agrégé J.BIMAR,

ainsi que

Monsieur le Docteur H.GROS

Monsieur le Docteur PEYAUD

I N T R O D U C T I O N

Les indications de la thérapeutique cortico-surrénalienne en réanimation polyvalente et en anesthésie sont,à l'heure actuelle, très nombreuses. Un bon nombre d'entre elles ne sont plus contestées, en particulier pour l'hémisuccinate d'hydrocortisone, dérivé naturel, dont la présentation nouvelle en flacons de 500 mg* facilite l'administration de fortes doses.

Il semble, en effet, qu'à forte dose l'action des corticoïdes soit différente de leur action physiologique sur bon nombre d'effecteurs et de structures.

Cette action pharmacologique de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (pour des doses variant de 10 à 60 mg/kg de poids lors de la première injection) nous a semblé intéressante à étudier dans un certain nombre d'états pathologiques graves dont nous citerons :

- les détresses circulatoires, quelle qu'en soit la cause
- les phénomènes immunologiques
- les phénomènes inflammatoires, allergiques, anaphylactiques
- les déséquilibres métaboliques et hydro-électrolytiques
- les oedèmes, en particulier intracellulaires, au premier rang desquels nous placerons l'oedème cérébral et ses conséquences
- les urgences de la réanimation en hématologie
- enfin, de nombreux états morbides au cours desquels il est fait appel aux techniques de la Réanimation et de l'Anesthésiologie

Ce travail, réalisé dans le Département d'Anesthésiologie du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades-Vaugirard (Pr. M.CARA) nous a été inspiré par le Docteur M.POISVERT, Directeur-Adjoint du Laboratoire Expérimental de Physique de l'Assistance Publique à Paris, qui nous a constamment aidé de ses conseils et de son appui.

* Aimablement mis à notre disposition par les LABORATOIRES ROUSSEL

../...

L'idéal eut été de découvrir un produit ne possédant que des actions bénéfiques ; il existe, hélas, quelques inconvénients mais ceux-ci sont, heureusement, réduits si l'on fait des traitements de courte durée malgré de fortes doses. Le produit naturel semble avoir une toxicité nettement moindre que celle des corticoïdes de synthèse.

../...

H I S T O R I Q U E

La corticothérapie, qui a bouleversé le traitement de tant d'affections, représente une des plus belles acquisitions obtenues grâce aux efforts conjugués du chimiste, du biologiste et du clinicien.

HENCH (1926) eut l'idée d'une modification biologique commune à l'ictère et à la grossesse en étudiant leur effet bénéfique sur certaines manifestations morbides antérieures ; chez ces sujets, le seul dénominateur commun responsable de l'amélioration d'un certain nombre de syndromes généraux (polyarthrite rhumatoïde, asthme, eczéma, asthénie) était une hyperactivité cortico-surrénalienne.

La Cortisone (substance F de REICHSTEIN ou composé E de KENDALL) a été isolée par KENDALL en 1935, puis étudiée, en 1938, par MASON et coll., ainsi que par REICHSTEIN .

L'Hydrocortisone ou Cortisol (substance M de Reichstein ou composé F de KENDALL) avait été isolée en 1936 par REICHSTEIN ; sa structure chimique a été définie en 1938 par MASON, HENCH et KENDALL.

Lors de la seconde guerre mondiale, dès l'entrée en guerre des Américains (1941), les sections de recherche des départements médicaux de l'Armée et de la Marine américaine insistent pour qu'il leur soit fourni d'importantes quantités d'hormones surrénaliennes. En effet, les services secrets avaient fait savoir que les pilotes de l'Armée de l'Air Allemande recevaient des injections d'extrait de cortex surrénal qui leur permettaient des vols prolongés à haute altitude (24 heures à 14 000 mètres).

En fait, on saura plus tard qu'il s'agissait de $\Delta 5$ prégnénolone, hormone-mère de toutes les hormones organiques à structure stéroïdienne.

En 1944, KENDALL, âgé de 27 ans, réussit à produire par synthèse quelques milligrammes de cortisone.

Deux ans plus tard (1946), REICHSTEIN parvient au même résultat. SARETT et ses collaborateurs mettent au point la synthèse semi-industrielle de ce corps à partir de la bile de boeuf, méthode qui, depuis cette époque, n'a cessé d'être perfectionnée.

Enfin, en 1948, quelques grammes de cortisone peuvent être mis à la disposition de HENCH, Chef du Service de Rhumatologie de la Mayo Clinic. Il lui fut donné mille lots de 1 gramme de substance : lors de l'expérimentation, c'est le 301ème qui se révéla actif. On reste songeur quand on pense que la découverte de HENCH n'aurait jamais pu être faite si le stock de MERCK et C° avait été épuisé après le 300ème gramme. La découverte et la synthèse de la cortisone avaient coûté plus d'un million de dollars.

En effet, c'est le 21 Septembre 1948 que Ph.HENCH et KENDALL pratiquent la première injection de cortisone à la Mayo Clinic de Rochester (U.S.A.) à une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde : la dose injectée était de 100 mg.

Le traitement dura 10 jours, à la dose de 100 mg par jour. Les résultats momentanés furent remarquables mais, hélas, le manque de produit obligea à interrompre le traitement ; la rechute fut immédiate.

Cette première expérimentation clinique valable fit annoncer par HENCH, le 13 Octobre 1948, devant l'Aberden Society of London, qu'il allait y avoir prochainement un très grand bouleversement dans la thérapeutique antirhumatismale.

Enfin, c'est la séance historique du 13 Avril 1949 au "Staff-Meeting" de la Mayo Clinic ou HENCH, KENDALL, POLLEY et SLOCUMB annoncent, dans un silence solennel, les résultats d'une thérapeutique nouvelle : l'hormonothérapie surrénale anti-inflammatoire.

La cortisone venait d'être révélée non seulement au public médical, mais au monde entier, suscitant un regain d'espérance chez des millions de rhumatisants.

../...

Essayée tout d'abord avec des succès éclatants dans les diverses formes de rhumatisme, la corticothérapie devant, en quelques mois, étendre ses bienfaits à toutes les branches de la médecine. Pendant les années 1950 et 1951, une véritable explosion de travaux relatant l'application de la corticothérapie dans les affections les plus diverses.

La première communication sur son utilisation en pathologie infectieuse fut faite par SMADEL le 1er Janvier 1951.

Les premières utilisations dans les péricardites inflammatoires, sans préjuger de leur étiologie, datent de 1952 (HEILMEYER) .

LINQUETTE, en 1953, décrit les résultats miraculeux obtenus par l'utilisation d'acétate d'hydrocortisone sur les exsudats des séreuses qui se résorbent sans aucune autre thérapeutique. Ce composé étant particulièrement récent puisque la synthèse chimique de l'hydrocortisone, décrite en 1950, n'a pu, en fait, être réalisée industriellement qu'en 1952 grâce, en particulier, aux travaux des chimistes de l'UCLAF .

Si les cliniciens ont étendu le champ d'application à l'infini, semble-t-il, les physiologistes, eux, cherchent toujours des actions pharmacodynamiques nouvelles.

Dès 1926, ROGOFF et STEWART avaient noté l'existence d'une bradycardie consécutive à l'insuffisance surrénalienne et que la surrénalectomie provoquait une diminution du débit cardiaque.

Ceci devait, tout naturellement, conduire les physiologistes à rechercher une éventuelle action de l'hydrocortisone sur le coeur et les vaisseaux.

En effet, en 1951, ABRAMS et HARRIS constatent que la cortisone à doses fortes provoque une augmentation de l'amplitude des complexes QRS sur l'électro-cardiogramme, chez le lapin normal ; KURLAND et FREDBERG décrivent une potentialisation de l'action vasoconstrictive et hypertensive des catécholamines par le Cortisol.

../...

Pourtant, en 1952, alors que FREDMAN parle d'effets hypertenseurs de l'hydrocortisone, ALBERT et SMITH provoquent expérimentalement les manifestations hémodynamiques et cliniques de la défaillance cardiaque par l'administration d'ACTH, de cortisone, de désoxycorticostérone.

Cependant, à la même époque, HAYDN et SZENT-GYÖRGYI n'hésitent pas à publier que l'hydrocortisone exerce un effet cardio-tonique qui supprime le phénomène de l'escalier sur le coeur de grenouille isolé.

En 1953, BOURNE recherche et confirme l'action de l'hydrocortisone sur l'activité enzymatique tissulaire, en particulier, de certaines zones myocardiques.

En 1954, HOFMAN met en évidence l'action inotrope positive de l'hydrocortisone injectée à dose moyenne tandis que l'action devient inotrope négative à doses fortes.

Cette action cardiodépressive,à doses élevées,de l'hydrocortisone sera confirmée deux ans plus tard, en 1956, par EMELE et BONNYSTLE puis, en 1957, par NASMYTH tandisque NAHAS, en 1958, estime que l'hydrocortisone n'a aucun effet cardiaque.

C'est dès 1955 que l'action de l'hydrocortisone sur l'activité corticale cérébrale semble être confirmée: QUARTON décrit une série de troubles mentaux d'origine corticale.

Cet ensemble de faits amena, en 1957, BIMAR et FABRE à faire, en France, les premiers essais cliniques de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en réanimation mais les doses utilisées ne dépassaient pas 1 mg par kg de poids corporel.

Ceci conduit tout naturellement MOUNIER-KUHN (1959), LESKI (1960), en France et, en Amérique, BURNS et CONOLLY (1959) puis NEIL, MILLER, SAMBHI, UDHOJI, ROSOFF, LILLEHEI et leurs Ecoles à utiliser l'hydrocortisone à dose physiologique puis pharmacologique (2 à 15 mg/kg) dans la prévention puis le traitement de l'état de choc, que son origine soit endotoxinique ou hémorragique.

../...

Ainsi, l'ensemble des propriétés de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à de telles doses amena à considérer de nouvelles indications, bien que certaines données expérimentales soient demeurées, encore actuellement, contradictoires.

Les réanimateurs de tous les pays semblent confirmer son intérêt dans un domaine aussi vaste que peut l'être la réanimation polyvalente, par la généralisation de son utilisation à doses fortes, depuis 1962, seul ou en association.

D'abord utilisée dans le traitement du choc anaphylactique, puis endotoxinique, où les résultats furent spectaculaires, elle fut préconisée dans la prévention et le traitement des collapsus et les états de choc hémorragique puis dans la défaillance cardiaque lors de l'infarctus du myocarde.

Ses propriétés sur la filtration rénale la firent utiliser en néphrologie comme dans le traitement des grands syndromes néphrologiques.

Parallèlement, son emploi dans les insuffisances respiratoires aiguës, état de mal asthmatique d'abord, puis toutes les insuffisances aiguës ou chroniques, fut préconisé par différentes écoles, en particulier, TURIAF et MOUNIER-KUHN, dès 1959.

Enfin, les neurologues et les neuro-chirurgiens l'utilisèrent d'abord, pour son activité excito-corticale, comme substance de réveil dans les traumatismes crâniens ou dans la période post-opératoire, avant de préciser sa principale indication dans l'oedème cérébro-médullaire (G.LABORIT - P.HUGUENARD) .

C'est pour ses propriétés antihistaminiques, anti-oedémateuses, anti-inflammatoires, antisécrétoires, qu'il fût employé en réanimation chirurgicale, dans les pancréatites aiguës, dans les oedèmes localisés des anastomoses digestives et dans des syndromes pulmonaires aigus tels que le syndrome de MENDELSON.

../...

Nous ne terminerons pas cet historique sans parler de son indication indiscutable dans les brûlures ni son utilité, reconnue depuis 1957 par BERNHEIM, dans le traitement des grands syndromes infectieux, en particulier, le purpura fulminans des méningococcémies.

Son utilisation lors du rejet de greffe est désormais classique depuis les études publiées par J.HAMBURGER, M.LEGRAIN et leurs collaborateurs, ainsi que lors des syndromes hémorragiques aigus ou chroniques (J.BERNARD, J.MATHEY et leurs collaborateurs).

Nous savons combien cette énumération est incomplète puisque, à l'heure actuelle, quel que soit le domaine de la pathologie d'urgence, on retrouve la nécessité de prescrire "l'hormone du maintien de la vie" (HOUSSAY et LEWIS).

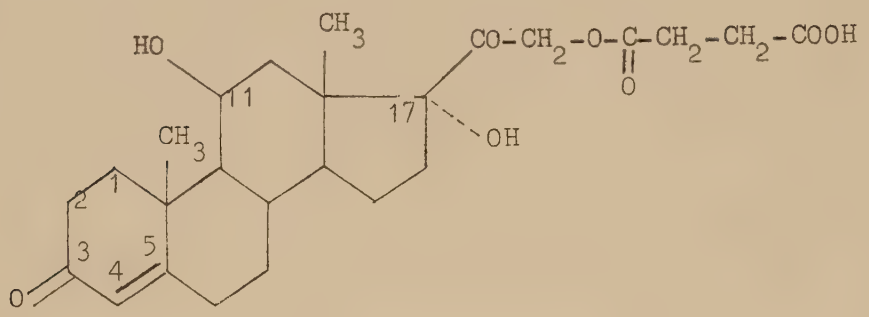
C H A P I T R E I

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE

SOUS SA FORME INJECTABLE, LYOPHILISEE, 500 mg

I - CONSTITUTION CHIMIQUE

Le 21-hémisuccinate de 3,20-dioxo 11 β, 17 α, 21 trihydroxy 4-pregnène, correspond à la formule développée :



$C_{25}H_{34}O_8$ PM = 462,8

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est l'ester succinique de la fonction alcool primaire, en 21, de l'hydrocortisone. Ce corps possède deux fonctions alcool, en 11 et en 17, qui lui confèrent ses propriétés réductrices.

../...

II - CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

L'hémisuccinate d'hydrocortisone se présente sous la forme d'une poudre microcristalline blanche et inodore, de goût très amer.

A la température de 20° C, cette poudre est soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol, le benzène et le chloroforme ; insoluble dans l'éther.

Il est solubilisé dans l'eau par l'action du bicarbonate de sodium qui le transforme en succinate double .

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- titre acidimétrique sur produit sec supérieur à 98,5 p.100
- point de fusion (bloc) : 170° à 172° C puis 210° à 214° C
- pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D$ = + 127° à 133° (c = 0,5 p.100, acétone)
- coefficient d'absorption dans le méthanol :

  $E^{1\ p.100}_{1\ cm}$ à 242 µ : entre 335 et 355
- la solution à 2 p.100 dans une solution aqueuse de carbonate acide de sodium à 5 p.100 est limpide
- solvation inférieur à 1 p.100
- taux de cendre sulfurique inférieur à 0,2 p.100

../...

III - PREPARATION GALENIQUE, PRESENTATION ET SOLVANT

Présenté en flacon de 24 ml contenant 482 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone (pH 7,4) sous forme de succinate double d'hydrocortisone et de sodium lyophilisé avec 3,8 mg de phosphate monosodique et 19,1 mg de phosphate disodique (tous deux exprimés en sel anhydre).

Ce dosage fort permet d'éviter les multiples manipulations d'ampoules qui exposent aux risques septiques et font perdre un temps précieux.

La lyophilisation du principe actif assure au produit une très grande stabilité mais, surtout, permet d'éviter l'emploi de divers ingrédients destinés à faciliter la mise en solution (acétylméthylamine, propylène-glycol,...) qui représentaient un des inconvénients de la préparation à 25 mg, irritante pour les muqueuses et les séreuses.

Le flacon est accompagné d'une ampoule de 10 ml de soluté glucosé à 17,75 g p.1000 . La mise en solution de la poudre par ce soluté est indispensable pour des raisons d'isotonie finale, quelle que soit l'utilisation ultérieure (dilution dans un soluté, par exemple). Le pH de la solution est compris entre 7 et 7,5 .

Il sera envisagé,au chapitre des associations médicamenteuses, la durée et l'efficacité de l'action de l'hydrocortisone associée à d'autres médicaments ou diluée dans différents solutés.

IV - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Cette étude a été effectuée sur des souris de race Bockland de 18 à 22 grammes ; le produit a été administré par voie intraveineuse aux doses de 50, 100, 200 et 500 mg/kg, à raison d'un lot de 10 souris par dose.

Un lot de 10 souris témoins a reçu du sérum glucosé par voie intraveineuse.

Aucun signe d'intoxication n'a été constaté aux doses de 50 et 100 mg/kg. Pour les doses de 200 à 500 mg/kg, il a été observé un état de dépression accompagné de bradypnée, se manifestant aussitôt après l'injection et durant de 30 minutes à 2 heures ; une souris traitée à la dose de 500 mg/kg est morte 15 minutes après l'injection.

Par la suite, et pendant les huit jours d'observation, les souris des quatre lots traités ont présenté un état normal, sauf deux morts survenues, l'une au sixième jour pour une dose de 100 mg/kg et l'autre au septième jour pour une dose de 500 mg/kg.

Le produit étant hydrosoluble, administré par voie intraveineuse et, en principe, rapidement éliminé, cette mortalité nous paraît trop tardive pour être imputable à la toxicité de la préparation

Il est donc possible de conclure que :

- la DL50 souris I.V. de l'hémisuccinate d'hydrocortisone 500 mg est nettement supérieure à 500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par kg de poids corporel ;
- à la dose de 50 mg/kg, qui correspond à une dose de 2,5 g chez un homme de 50 kg, le produit n'exerce aucun effet toxique.

../...

Au total de ces essais, nous pouvons conclure que, en l'état actuel des connaissances qu'ont bien voulu nous communiquer les LABORATOIRES ROUSSEL UCLAF :

- la préparation lyophilisée injectable "Hydrocortisone Intraveineux 500 mg" est parfaitement tolérée par voie intraveineuse. Sa toxicité aiguë, chez la souris, à la dose de 50 mg/kg (correspondant à la dose de 2,5 g pour un homme de 50 kg) est nulle;
- l'injection intraveineuse de doses croissantes, jusqu'à 50 mg/kg, de cette préparation, chez le lapin anesthésié, a été également parfaitement tolérée.

../...

C H A P I T R E II

DESTINEE DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE DANS L'ORGANISME

SES MODALITES D'UTILISATION

I - DEVENIR DU CORTISOL DANS L'ORGANISME

A - Rappel succinct du métabolisme du cortisol endogène

1) Mode et transport par le sang

Le transport du cortisol par le sang s'effectue pour 95 p.100 sous forme liée à une globuline (glucoprotéine de poids moléculaire : 45 000) qui est la transcortine.

Le taux de transcortine plasmatique physiologique est de 2,5 mg pour 100 ml de plasma. Pour "saturer" la transcortine, il faut un taux de 30 à 40 µg p.100 de cortisol. Or, à l'état normal, le plasma n'en contient que 10 à 15 µg p.100 de cortisol.

Si le taux plasmatique dépasse 40 µg p.100, le surplus est fixé de façon non spécifique par l'albumine.

Le complexe cortisol-transcortine est physiologiquement inactif. C'est grâce aux 5 p.100 restant en solution dans le plasma qu'il peut exercer son activité biologique. Seul le cortisol libre peut franchir facilement la paroi vasculaire vers les tissus. Les oestrogènes naturels ou artificiels augmentent la capacité de fixation du plasma.

2) Inactivation et élimination

Le cortisol sera transformé chimiquement dans les organes, puis extrait par le foie où se forment les métabolites inactifs qui repassent dans le sang et sont excrétés dans les urines : tels que tétra-hydrocortisone et tétra-hydrocortisol et les hexadérivés .

../...

Environ 0,5 p.100 de la quantité hormonale totale échappe aux transformations métaboliques pour être éliminée, inchangée, dans les urines. Une partie seulement du cortisol est sulfo ou glycuro conjuguée ;une autre, minime, est transformée en cortisone . En réalité, la majorité des réductions est formée dans le foie grâce à des hydroquinones qui les réduisent en tétra hydro dérivés. Ces derniers seront oxydés grâce aux déshydrogénases impliquées dans les réactions D.P.N. - D.P.N.H. et T.P.N. et T.P.N.H. ; ils seront alors éliminés ou glycuro-conjugués dans le foie. 30 à 50 p.100 des dérivés métaboliques du cortisol sont métabolisés en composés actuellement encore inconnus.

Le métabolisme du cortisol sécrété est rapide. La demi-vie de disparition du plasma est de l'ordre de 60 à 70 minutes. Le taux de clearance métabolique (M.C.R.) est d'environ 300 litres de sang par jour. Il reflète l'activité du foie qui le soustrait du sang pour le transformer.

B - Métabolisme du cortisol injecté

Tous les auteurs confirment la rapidité d'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone injecté par voie veineuse.Il semble que ce composé se scinde immédiatement en succinate de sodium et en cortisol. La diffusion, dans ce cas, est très rapide.

1) Rapidité d'action du cortisol injecté

Dans les états pathologiques, le taux de cortisol endogène circulant est le plus souvent supérieur à la normale. La cause en serait l'augmentation de la demi-vie du cortisol. L'insuffisance de traversée hépatique entraîne une diminution du catabolisme. La transcortine est saturée, l'albumine plasmatique,souvent diminuée, peut être saturée. Une part importante de ce corti-

../...

sol restera donc en solution dans le plasma ; vraiment libre, il sera prêt à franchir les parois vasculaires vers les tissus sans avoir été transformé chimiquement. Il est immédiatement utilisable par les structures du système cardio-vasculaire. Il en résulte une diminution des résistances périphériques par élargissement du lit capillaire et une augmentation du débit cardiaque.

Le rétablissement d'une fonction circulatoire valable permettra d'améliorer les débits sanguins hépatique et rénal. Son action sur le cément intercellulaire capillaire permet l'arrêt de l'exhémie plasmatique. La rentrée dans le courant circulatoire du sang piégé dans les capillaires augmente le volume par "auto-transfusion". Les ions H + , l'acide lactique accumulé, les déchets du catabolisme protéique seront ramenés vers le foie et le rein. Ces derniers les élimineront ou les transformeront. Le lactate sera ainsi transformé en glucose, le cortisol déshydrogéné ou glycuroconjugué.

2) La demi-vie du cortisol injecté

a) Dans un organisme normal (fig. I)

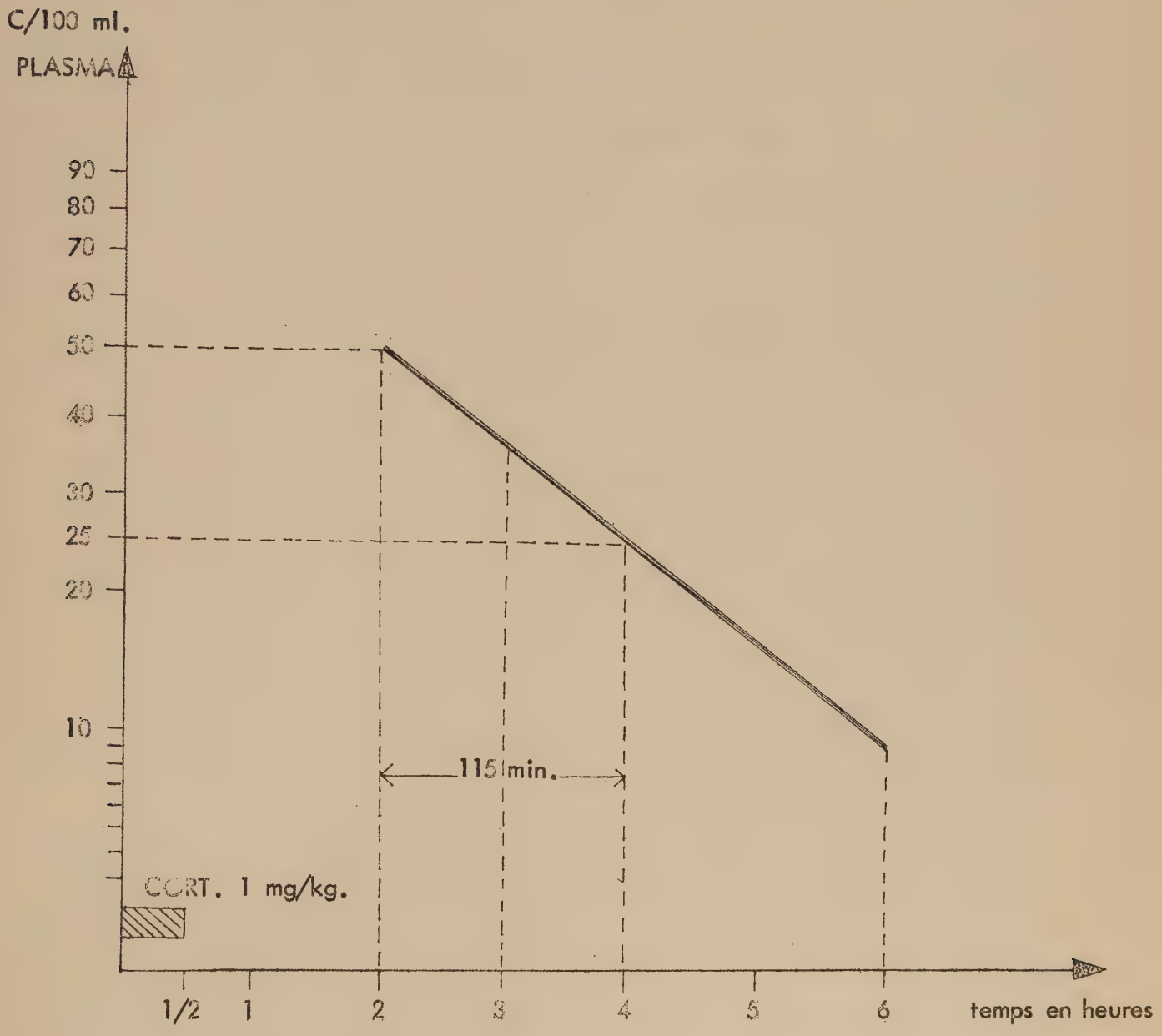
Après une injection de 1mg/kg, la demi-vie de l'hydrocortisone dans le sang est suivie par la décroissance du taux des 17-hydroxystéroïdes plasmatiques.

La demi-vie du cortisol est la durée nécessaire à une diminution de moitié de la concentration plasmatique de l'hormone.

../...

Figure I - Demi-vie du cortisol exogène chez le sujet normal

(d'après DRAY et SEBAOUN)



Chez le sujet normal, le chiffre varie entre 110 et 115 minutes. La décroissance du taux de cortisol est une fonction expotentielle (SEBAOUN , DREUNG, PETERSON, GEYER) ; la courbe est du type : $C_2 = C_1 - kt$

C_1 = concentration à l'instant t

C_2 = concentration à l'instant t + dt

Nous pouvons écrire :

$$\frac{C_2}{C_1} = e^{-kt}$$

et, en passant en logarythme, on a : $\text{Log}\frac{C_2}{C_1} = -kt$ qui est une fonction linéaire décroissante.

Protocole expérimental :

- injection intraveineuse de 1mg/kg dans 250 ml de glucose isotonique à 5 p.100 en 30 minutes chez un malade à jeun
- prélèvement sur héparine à la 2ème, 3ème, 4ème et 6ème heu- après le début de l'épreuve.

La décroissance est moins rapide dans les deux premières heures, prolongeant un peu la durée dans l'organisme.

Au total, 80 p.100 de la dose injectée est non seulement détruite mais éliminés en 6 à 8 heures.

Quelques auteurs ont indiqué des demi-vies de l'ordre de 44 à 70 minutes, mais le protocole expérimental n'est pas indiqué.

../...

b) Dans un organisme pathologique

Elle semble prolongée au début, le temps que se rétablisse un équilibre circulatoire valable.

Ceci explique le retard dans certaines de ces actions. Il faut de 30 à 105 minutes après l'injection pour observer une modification de l'excrétion rénale des électrolytes.

Au cours de l'insuffisance hépatique, la demi-vie du cortisol est augmentée, ce qui provoque une augmentation de la cortisolémie et, par répercussion hypophysaire, une baisse de la sécrétion surrénalienne. Il en est de même au cours du choc et de toute défaillance circulatoire aiguë qui joignent à la diminution du catabolisme, une diminution du débit sanguin hépatique.

En fait, il semble que dès le rétablissement d'un débit intra-hépatique valable, le catabolisme du cortisol revienne à la normale. La prolongation du temps de demi-vie portera donc surtout sur le temps qui suit immédiatement l'injection, pour retrouver ensuite une pente normale si le foie n'a pas été trop lésé.

Les dérivés de synthèse ont, par contre, une demi-vie beaucoup plus longue (jusqu'à cinq fois pour la bétaméthasone) et ne sont pas totalement métabolisés dans le foie. On conçoit donc les dangers que représenteront, pour certains, l'accumulation des dérivés fluorés ou méthylés. Ceci est encore aggravé par l'anurie.

../...

II - ROLES POSSIBLES DU SUCCINATE DE SODIUM

Les effets vasculaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs ont été étudiés à plusieurs reprises (FROHLICH, GREENFIELD et WATSON).

A - Action générale de l'acide succinique sur l'organisme soumis à une agression

1) Après surrénalectomie

Certains auteurs ont envisagé la correction de l'insuffisance surrénalienne par les acides succinique et fumarique (RAKOTO RATSIMAMANGA, BOISSELOT, LEFEBVRE). L'action des acides fumarique et succinique a été étudiée sur le test de survie du rat mâle de 40 g surrénalectomisé, soumis au froid et à l'inanition (température de +3°). Après administration de 0,275 mg d'acide succinique, la survie des rats surrénalectomisés est de 66 p.100 au lieu de 25 p.100, après une heure d'exposition au froid, et de 44 p.100 au lieu de 0 p.100, après une heure trente. La prolongation de la survie est nette. L'efficacité est cependant moindre que celle de l'hydrocortisone dont l'injection de 0,02 mg permet d'obtenir un taux de survie de 11 p.100 après six heures trente d'exposition au froid au lieu de 0 p.100 avec l'acide succinique. On estime que l'acide succinique est 50 fois moins actif que le cortisol. Cependant, il semblerait que l'acide succinique permettrait, d'une part, l'activation des corticostéroïdes résiduels de l'organisme, d'autre part, répondrait à un besoin accru en certains métabolites.

Une série de vitamines du groupe B permet aussi d'obtenir un résultat semblable. Elles pourraient agir à la manière de co-enzymes.

Cet ensemble de faits permet de suggérer que les acides fumarique et succinique, avec certaines vitamines, et les corticostéroïdes pourraient constituer le véritable "complexe hormonal de survie" agissant simultanément au point d'impact.

2) Dans le choc

Cette notion semble confirmée par CHICK qui étudie la différence de mortalité (de 71 p.100 à 31 p.100) des lapins en choc hémorragique après injection de complexe oxalo-acétate, α-céto-glutarate. De même, il maintient la fonction ventriculaire d'un coeur perfusé sans oxygène avec des agents tels que fumarate, succinate, oxalo-acétate, α-céto-glutarate. Les métabolites donneurs d'électrons stimulent la production de phosphate énergétique (A.T.P. en A.D.P.) durant le choc hémorragique dans les organes comme le coeur et dans certaines conditions d'hypoxie cellulaire.

B - Effets vasculaires

1) Chez l'animal

FRÖLICH étudie les effets de 7 intermédiaires du cycle de Krebs sur les pattes antérieures et les reins de 32 chiens. Pour un débit d'acide succinique de 2,47 par ml/mn, il obtient une vasodilatation sans changement de la pression systémique. Les résistances rénales diminuent de 20 p.100. La vasodilatation est localisée aux capillaires (diminution de 25 p.100 de la résistance). Les résistances segmentaires et veineuses sont inchangées.

../...

Les intermédiaires du cycle de Krebs furent appelés, à juste titre, "vasodilatateurs métaboliques" pour leur action à forte dose sur la régulation locale du flux sanguin.

2) Utilisation chez l'homme

L'injection de succinate de sodium provoque une bouffée de chaleur liée à une vasodilatation profuse.

Chez l'artéritique, on note une diminution ou une disparition des douleurs de décubitus, ainsi qu'une augmentation nette du périmètre de marche. Mais si l'action sur la claudication intermittente est favorable, par contre, l'injection favorise les crises d'angor, qui deviennent de plus en plus fréquentes, obligeant à interrompre le traitement.

L'injection de 0,65 mg de succinate de sodium en 50 secondes (taux normal plasmatique : 0,50 mg p.100 ml) induirait une redistribution périphérique de la masse sanguine qui provoquerait une augmentation de l'insuffisance coronarienne.

3) Potentialisation du risque coronarien

L'association du cortisol au succinate de sodium semble logique (en dehors de tout problème de solubilité) et bénéfique sur le plan des circulations périphériques et locales. Une seule exception, cependant, nous fait émettre quelques réserves et nous permet d'entrevoir la cause des infarctus du myocarde observés lors de l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

En effet, le cortisol favorise, dans une certaine mesure, la thrombose coronarienne si la lumière artérielle est rétrécie ou anormale, surtout lorsque l'injection est associée à des sels de sodium ; or, dans la préparation commerciale, on trou-

ve du succinate de sodium, du phosphate monosodique (3,8 mg) et du phosphate disodique (19,1 mg). il semblera donc souhaitable de se méfier lors de l'utilisation du produit chez l'insuffisant coronarien athéromateux ou d'adjoindre, lors de son administration, des dilatateurs coronariens.

Son indication persiste sans réserve dans le traitement de l'infarctus constitué.

../...

III- MODALITES D'UTILISATION ET ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES IN VITRO

Les querelles entre les partisans de l'hémisuccinate d'hydrocortisone injecté à la seringue et ceux de l'injection en perfusion ne sont pas éteintes. En fait, l'un et l'autre mode d'utilisation semblent possibles selon les indications.

Il est, d'autre part, indispensable de connaître l'inactivation du produit par certains solutés ou lors du mélange avec d'autres médicaments.

A - Intensité et durée d'action dans l'organisme par injection intra-veineuse

Lors de l'étude de la demi-vie du cortisol dans l'organisme, les auteurs ont fait les injections, soit en perfusion, soit à la seringue. Les résultats ne furent pas totalement identiques.

La demi-vie d'une dose de 1 mg de cortisol par kg serait plus brève (60 à 90 mn) par injection à la seringue que par perfusion durant 30 mn (105 à 115 mn).

Ceci semble dû au fait que la diffusion, l'utilisation, la transformation sont immédiates dans le premier cas. Une grande partie du produit n'est, en effet, pas lié à la transcortine ou aux albumines et reste libre dans le plasma.

Lors de l'administration par perfusion, le débit un peu plus lent favorise la combinaison avec les protéines plasmatiques ; la dissociation sera moins rapide et l'efficacité immédiate moins intense, mais elle sera plus prolongée.

B - Permanence de l'activité de la solution dans les solutés glucosés

Dans un soluté de pH neutre, type soluté glucosé iso ou hypertonique, le produit devient inefficace après un certain délai ; cette inactivation est plus rapide dans un soluté glucosé à 30 p.100 avec ou sans insuline.

La courbe décroissante d'activité en fonction du temps fait intervenir divers facteurs (chaleur, lumière). L'inefficacité est totale après 12 heures ; l'efficacité, étudiée chez les malades surrénalectomisés, est constante jusqu'à la 4ème heure. La réponse reste identique pour la même quantité de soluté passée ; elle devient moins nette entre la 4ème et la 6ème heure : il faut faire passer une quantité de soluté supérieure d'un tiers pour obtenir le même effet. Après la 6ème heure, la quantité à passer augmente considérablement jusqu'à la 11ème heure et il n'est alors plus possible de parler d'efficacité constante.

Il semble donc, qu'en l'absence de tout autre médicament dans la solution, l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone est constante pour une durée de 4 heures environ, dans les conditions ambiantes habituelles.

C - Compatibilité IN VITRO dans différents solutés et dans le sang

Le pH de la solution d'hémisuccinate d'hydrocortisone n'est pas tout à fait neutre, mais légèrement acide.

Les mesures effectuées au laboratoire expérimental de physique ont porté sur la solution à 5 p.100 . La détermination effectuée au pH mètre radiometer, contrôlée au pH mètre I.L.113, a porté sur 10 échantillons différents (température de la pièce : 38°). Nous avons trouvé : pH = 6,84 $\pm$ 0,05 .

../...

1) Avec la soluté chloruré sodique à 9 p.1000, il n'y a pas d'incompatibilité, mais son emploi semble illogique ; il y a déjà du sodium dans le produit lui-même et l'association hémisuccinate d'hydrocortisone + sodium est néfaste pour le myocarde ; il en est de même pour le soluté de lactate de sodium à 112 p.1000 (pH = 7,26 $\pm$ 0,05).

2) Avec les solutés aqueux de citrate de potassium à 2 p. 1000 et de gluconate de calcium à 2 p.1000, il n'y a aucune incompatibilité.

3) Dans le soluté de bicarbonate de sodium à 14 p.1000 (pH = 8,11 $\pm$ 0,05) se produit une inactivation rapide par hydrolyse.

4) Avec le sang conservé, le mélange est possible (le pH du sang conservé est situé entre 6 et 7) à condition d'utiliser le flacon immédiatement et dans les délais normaux de toute transfusion.

5) Avec le tri-hydroxyméthyl-amino-méthane ou T.H.A.M. (pH = 10,21 $\pm$ 0,05), l'inactivation est immédiate ; il serait même souhaitable d'utiliser comme voie d'introduction une autre tubulure que celle d'un flacon contenant du T.H.A.M.

6) Avec le dextrane à bas poids moléculaire (rhéomacrodex, Rheoslug), il y a formation rapide d'un complexe inactif.

7) Avec le soluté de chlorure de calcium à 10 p.100 se produit un précipité secondairement dissout en diluant la solution.

../...

D - Compatibilité IN VITRO avec d'autres substances chimiques

La liste des substances inactivant l'hémisuccinate d'hydrocortisone en solution n'est pas close.

L'association avec l'héparine ou la vitamine K est contre-indiquée.

Il ne semble pas souhaitable de la mélanger aux dérivés adrénolytiques de l'ergot de seigle (Hydergine).

Le chlorhydrate d'isopropyl-noradrénaline ne semble pas inactiver l'hémisuccinate d'hydrocortisone, pas plus que la métoclopropamide (Primperan), la vitamine C, l'A.E.T. (Sürrectan), les vitamines du groupe B, les glucosides cardiotoniques, les phénothiazines (Diparcol), les butyrophénones.

Il n'a pas non plus été remarqué de modification de l'activité par le mélange in vitro, avec l'aminophylline, la papavérine, les anticholinergiques comme l'atropine, qui peuvent être mélangés dans la même seringue à l'hémisuccinate d'hydrocortisone en raison de son action potentialisatrice sur la synthèse du 3'5' A.M.P. et son action cardiaque.

Cette liste, nous l'avons dit, n'est pas définitive ; elle sera peut-être modifiée ; de toute façon, il est prudent d'éviter les associations pluri-médicamenteuses dans un même flacon de soluté.

L'administration à la seringue, dans la tubulure, semble bien préférable bien que l'association avec certains médicaments semble sans inconvénient à condition de se limiter au mélange de deux, au maximum trois, produits dans le même flacon.

../...

IV - ANTAGONISME, SYNERGIE, POTENTIALISATION LORS DES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Un certain nombre de substances s'opposent à l'action dans l'organisme de l'hydrocortisone, ou bien présentent une modification de leur propre action.

A - Modification de l'action de certains médicaments

1) Action antagoniste

a) L'héparine injectée voit son action anticoagulante modifiée par l'utilisation concomitante d'hydrocortisone ; une grande partie de l'héparine injectée forme un complexe inactif et il faut donc envisager un réajustement des doses.

b) L'insuline injectée devient moins active sur la glycogénolyse et l'utilisation périphérique du glucose ; les doses d'insuline devront être adaptées à cette résistance relative.

c) Cathécholamines. La présence de cortisol à dose physiologique est indispensable à certaines actions de l'adrénaline ; ceci est confirmé par l'existence du choc addisonien et l'activité médiocre des amines sympathomimétiques.
L'hydrocortisone favorise l'action des catécholamines injectées, par dépolarisation d'une cellule surpolarisée (échange sodium-potassium).

Le même effet est obtenu par l'administration d'aldostérone ou d'une simple perfusion de chlorure de sodium.

Par contre, l'hydrocortisone s'oppose en partie aux actions bêta de l'adrénaline : disparition de l'hypotension post-adrénalinique, inhibition du relâchement de la fibre lisse intestinale et trachéo-bronchique (contrairement au calcium qui potentialise).

d) Hormones thyroïdiennes. L'hémisuccinate d'hydrocortisone est réductrice du N.A.D.P. ; les hormones thyroïdiennes sont oxydantes du N.A.D.P. .

L'hydrocortisone empêche la transformation de la tétra-iodo-thyronine en tri-iodo-thyronine active ; elle s'oppose en partie aux effets cataboliques thyroïdiens et empêche leur action hyperthermisante.

2) Potentialisation

a) Sels de calcium et de magnésium

Il y a une potentialisation de l'action des sels de calcium sur la fibre cardiaque par augmentation de la myosine-ATPase : augmentation de l'amplitude contractile cardiaque et augmentation du tonus des gros vaisseaux.

Il en serait de même pour l'action des sels de magnésium sur le muscle strié.

b) Curares

La potentialisation des curares est relative car l'action n'a pas lieu au même niveau : l'action myorelaxante de l'hydrocortisone agit directement sur la fibre striée elle-même et permet une diminution des doses de curares.

../...

B - Modification de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par certains médicaments

1) Antagonistes

a) La puromycine et l'actinomycine D bloquent la synthèse ribosomale des protéines et l'incorporation des nucléotides dans l'acide ribonucléique. Il y a inhibition de l'induction enzymatique du cortisol sur la synthèse de l'A.R.N. si l'injection de l'actinomycine suit de près celle du cortisol. Il semble donc indispensable, après de fortes doses d'actinomycine D, de réinjecter du cortisol et de l'aldostérone.

b) Antagonisme de quelques effets secondaires

- sur la muqueuse gastrique :
  - l'atropine arrête totalement les sécrétions gastriques comme l'a montré l'expérimentation clinique des malades sous hémisuccinate d'hydrocortisone ; elle s'opposerait en partie à l'action ulcéreuse et hémorragique de celle-ci
  - la métoclopramide (Primperan) n'inhibe pas les sécrétions gastriques mais, par les mouvements péristaltiques qu'elle entraîne et la dilatation pyloro-duodénale, permet l'évacuation rapide du chyle gastrique et semble s'opposer à l'action ulcéreuse et hémorragique, surtout lorsque la sérotonine intervient dans cette dernière

- sur l'effet "sludge" et la thrombose :
  . l'hydergine, le dextrane à bas poids moléculaire, l'héparine (de maniement difficile) sont capables de s'opposer à la formation d'agrégats intracapillaires et d'éviter les thromboses favorisées par l'hémisuccinate d'hydrocortisone;
- sur le "pace-maker et les structures A (ou récepteurs bêta) :
  . l'isoprotérénol, en augmentant la fréquence, augmente encore le débit cardiaque ; de plus, la dilatation vasculaire du muscle strié, la dilatation bronchique et bronchiolaire ont une action bénéfique ;
- sur l'action coronarienne du succinate :
  . l'isoprotérénol a un effet favorable;
- sur l'action excitante corticale:
  . les phénothiazines s'opposent à cette action.

2) Actions synergiques ou complémentaires

a) Sur le spasme bronchique

L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone est moins nette sur certains effecteurs ; en acidose, il inhibe mal le spasme bronchique.

Par contre, son association à l'aminophylline (inactive elle aussi en acidose) permet souvent de rétablir l'activité des deux produits et de lever le spasme.

L'inhibition du spasme bronchique peut aussi être obtenue par la diéthazine dont l'action sera complétée par l'hydrocortisone injectée en même temps ; il est à noter que l'on

../...

observera généralement une élévation tensionnelle notable par augmentation du débit cardiaque sans vaso-constriction périphérique.

Enfin, cette action broncho-dilatatrice sera favorisée par l'isoprotérénol.

b) Sur les effecteurs

- la vitamine C et l'A.E.T. (Surrectan) augmente à tous les niveaux l'activité du cortisol injecté, en particulier sur la cellule cérébrale ;
- les glucosides toni-cardiaques provoquent une augmentation de l'utilisation des substrats autres que le sucre par les cellules myocardiques ; certains auteurs leur font jouer un rôle de facteurs d'oxydo-réduction entre N.A.D.P. et N.A.D. (comme les glucocorticoïdes) ;
- les corticoïdes exogènes antagonisent l'action de l'adrénaline sur les muscles lisses ; ils bloquent en partie l'action des sels de calcium et de magnésium qui agissent sur la voie des pentoses après le glucose-6-phosphate. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de réinjecter systématiquement des sels de calcium lors de leur utilisation;
- l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone semble préférentielle sur la conduction (structure A : pentose +) ; elle est renforcée par la présence d'acide lactique directement utilisable par le muscle cardiaque . En fait, cette action n'est valable qu'en cas de fatigue myocardique, d'épuisement hydrocarboné et de surproduction d'acide lactique.

../...

a) Sur l'équilibre hydro-électrolytique

L'hypokaliémie importante constamment engendrée est aggravée par les traitements diurétiques, digitaliques et alcalinisants ; il faut aussi se méfier de l'importance de l'hypokaliémie lors de l'utilisation du cortisol sous ventilation artificielle et en cas d'aspiration gastrique continue (M.GOULON et coll.) .

Il semble en être de même pour le calcium sous ventilation artificielle, aspiration digestive ou diurèse forcée ; dans ces cas, l'utilisation d'hydrocortisone nécessite l'administration d'ions K^+, Ca^{++} et Cl^- .

3) Potentialisation par l'isoprotérénol et par l'aldostérone

a) Isoprotérénol

Il existe, d'une part, un antagonisme relatif qui permet à l'isoprotérénol de s'opposer à l'inhibition des bêta-récepteurs par l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'augmentation de la fréquence cardiaque par son action sur le "pace-maker" entraîne l'augmentation du débit cardiaque.

M.POISVERT lui attribue aussi la levée du spasme veineux et l'amélioration du retour veineux vers le coeur.

On peut, d'autre part, parler de véritable potentialisation sur certaines structures :

- sur la dilatation des capillaires rendus moins perméables et plus toniques ; le fait est objectivé par l'augmentation brutale de la diurèse chez les malades soumis à cette association ;

- sur les effecteurs de structure C :

  . vaisseaux pulmonaires, d'où meilleur remplissage cardiaque

  . veines, qui seraient du type C (récepteurs alpha et bêta selon KAYSER), d'où meilleur retour veineux par diminution du "piégeage" viscéral

  . hépatocytes, d'où meilleure détoxification et transformation des métabolites toxiques accumulés

b) Sur l'aldostérone

Par contre, l'hémisuccinate d'hydrocortisone limiterait la mise en jeu de l'hypophyse lors de l'aggression. La réponse du couple hypophyso-surrénal sera donc diminuée, ce qui nécessite l'administration de corticoïdes. L'administration d'aldostérone semble alors potentialiser l'action cardio-vasculaire de l'hydrocortisone.

C - Associations thérapeutiques utiles

En raison de ce qui vient d'être dit des états pathologiques auxquels il faut faire face, il peut être utile d'associer l'hémisuccinate.

1) Lors des processus métaboliques généraux communs aux états de détresse aiguë

- au remplissage par le sang
- aux solutés tampons
- à l'oxygénothérapie
- aux solutés glucosés insulinés
- et, bien entendu, aux méthodes de réanimation exigées par certains syndromes particuliers (anti-enzymes, antibiotiques, ventilation artificielle, massage cardiaque externe, entraînement électro-systolique, épuration extrarénale).

../...

2) Sur les fonctions cardio-vasculaires et lors du sludge

- à l'isoprotérénol
- au soluté de dextrane de bas poids moléculaire
- à l'hydergine et à l'héparine
- aux sels de calcium (chlorure) dont l'association doit être systématique
- à la vitamine C ou au Surrectan

3) Sur l'activité cellulaire cérébrale

- à la vitamine C
- au Surrectan
- à la semi-aldéhyde succinique
- ou aux phénothiazines en cas d'hyperexcitabilité

4) Sur la fonction cardio-respiratoire

- à l'aminophylline
- au Diparcol ou aux solutés tampons

5) Sur la circulation coronaire

- aux coronaro-dilatateurs, à l'hydergine ou à l'isoprotérénol

6) Sur l'estomac

- à l'atropine ou au Primpéran

Cette liste, évidemment non limitative, devra être modifiée à la mesure de la meilleure connaissance de l'action précise du produit.

../...

C H A P I T R E III

RAPPEL DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'HYDROCORTISONE (CORTISOL) SUR LES PRINCIPALES FONCTIONS METABOLIQUES A L'ETAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

I - HYDROCORTISONE ET METABOLISME

L'importance du cortisol dans la régulation des grandes fonctions métaboliques est évidente quand on constate les troubles provoqués par la surrénalectomie.

La possibilité de répondre à une aggression dépend essentiellement de l'activation ou de l'inactivation de certains enzymes.

L'hydrocortisone intervient en activant les enzymes qui permettent la transformation du lactate en glucose qui sera transformé en glycogène.

De même, on note une activation des enzymes de transamination transformant les acides aminés en acides cétoniques qui, par l'intermédiaire du pyruvate, seront transformés en glucose.

A - Hydrocortisone et métabolisme glucido-protidique

1) Glucides

La néoglycogénèse hépatique (formation de glycogène à partir d'éléments non glucidiques tels que l'acide lactique) est fondamentale ; la transformation des protéines en glucose a été maintes fois confirmée par l'utilisation des molécules marquées chez le chien dépancréaté .

Chez le chien surrénalectomisé, la glycémie baisse et ce phénomène s'accompagne d'une disparition du glycogène hépatique.

a) Action sur les enzymes de la néoglycogénèse

Le rôle du cortex surrénal est de modifier l'activité de certains enzymes dans les tissus périphériques et surtout le foie, permettant d'adapter le métabolisme aux besoins nouveaux créés par l'aggression .

La glucose-6-phosphatase, qui permet la transformation du glucose-6-phosphate en glucose, augmente de 50 à 100 p.100 chez l'animal traité par le cortisol pendant une semaine.

La fructose 1-6-diphosphatase catalyse la transformation du fructose 1-6-diphosphate en fructose-6-phosphate et augmente elle aussi dans les mêmes proportions.

L'oxalo-acétique-carboxylase permet la transformation du pyruvate en phosphoenol-pyruvate en présence de magnésium et d'A.T.P. .

On a pu contrôler que le pyruvate marqué se trouve incorporé dans le glycogène en quantité beaucoup plus grande après administration de stéroïdes.

Par l'activation de ces enzymes, catalysant des réactions irréversibles, les corticoïdes faciliteront la synthèse du glucose qui sera utilisé dans la circulation générale ou transformé en glycogène.

L'actinomycine D et la puromycine empêchent les effets du cortisol. Il conviendra de s'en méfier lors de leur administration et d'augmenter les doses de cortisol en conséquence.

../...

b) Action sur l'utilisation périphérique du glucose

L'expérimentation tend à prouver qu'il existe une action directe des stéroïdes sur l'utilisation périphérique du glucose. En effet, la glycémie augmente rapidement après administration de dose massive d'hydrocortisone. On a pu constater ainsi que l'insuline était moins efficace chez l'animal traité par la cortisone. Toutefois, les glucocorticoïdes ne modifient pas la perméabilité cellulaire du glucose mais ils inhibent la phosphorylation du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses alors que ce phénomène ne se produit pas au niveau de la cellule hépatique. Le mécanisme supposé pour expliquer cette diminution d'utilisation périphérique du glucose est discuté. On invoque un affaiblissement de l'action de l'insuline qui agit au niveau de la phosphorylation du glucose par l'hexoquinase en présence d'A.T.P. . Le cortisol serait donc inhibiteur de l'hexoquinase.

Ajoutons, enfin, que l'hydrocortisone, réducteur de N.A.D.P., inhibe l'entrée du glucose-6-phosphate dans la voie des pentoses et l'oriente vers le cycle d'Embden-Meyerhof diminuant,par cette voie, la production de CO_2.

L'effet obtenu est une dépolarisation.

Au total, chez l'animal intact, après injection de cortisol, on observe :

- une élévation considérable de la glycémie avec glycosurie
- une augmentation du glycogène hépatique sans modification du glycogène musculaire
- une augmentation de la résistance à l'insuline
- une baisse du cholestérol surrénalien

../...

2) Protides

Le cortisol augmente l'activité des enzymes assurant le catabolisme, c'est-à-dire la transformation, des acides aminés en acides cétoniques précurseurs des pyruvates et, donc, du glucose et du glycogène.

a) Catabolisme des acides aminés

- L'action du cortisol a été bien démontrée pour les enzymes de transamination, en particulier, alanine-transaminase et aspartique-transaminase dont les acides aminés sont glycoformateurs.
- De même, l'activité de la tryptophane-pyrrolase est très augmentée après injection d'hydrocortisone.

L'hydrocortisone est beaucoup plus active que les dérivés de synthèse tels que la prednisolone ou les dérivés glucosés et méthylés. L'injection de doses massives entraîne :

- une stimulation de la sortie des acides aminés intracellulaires,
- une diminution de l'entrée des acides aminés extra-cellulaires,
- une stimulation de la lyse des protéines avec mobilisa- secondaire des acides aminés qui s'accumulent alors dans la cellule.

L'effet anti-anabolique protéique du cortisol n'a pas été démontré formellement. A dose élevée, cependant, il diminue l'incorporation des acides aminés marqués dans les muscles et ce phénomène paraît primaire.

../...

b) Cycle de l'urée

L'hydrocortisone accroît l'activité des enzymes de l'uréogénèse :

- argino-succinate-synthetase
- argino-succinase
- arginase
- ornithine-transcarboxylase

c) Facteurs qui influencent in vivo l'action du cortisol sur l'activité enzymatique

Le jeûne, l'agression, les états pathologiques aigus, provoquent une sécrétion de cortisol à l'état physiologique avec augmentation de néo-glycogénèse et élévation de l'urée qui ne s'observe pas si l'animal est surrénalectomisé.

Au total, dans l'organisme normal, on observe :

- une augmentation des acides aminés dans le plasma et une augmentation de l'excrétion azotée urinaire
- une baisse de l'incorporation des acides aminés dans les protéines
- une élévation du taux plasmatique d'urée et d'acide urique

Enfin, l'induction d'un catabolisme azoté par le cortisol ne semble pas faire de doute si l'on considère l'atrophie très précoce du tissu lymphoïde, l'atrophie musculaire, l'ostéoporose, l'amincissement de la peau et l'arrêt de la croissance.

Signalons enfin l'hyperuricémie et l'hyperuricurie qui, jointe à l'hypercalciurie peuvent être responsables de lithiase rénale.

../...

B - Hydrocortisone et métabolisme lipidique

L'augmentation de la teneur en lipide du foie et de certains tissus, avec tendance à l'obésité, la redistribution centripète des graisses aux dépens des extrémités (maladie de Cushing) pourraient correspondre à des modifications métaboliques complexes entraînées par les corticoïdes sur lesquelles on connaît peu de choses.

Il semble y avoir une diminution de la synthèse hépatique des acides gras et, probablement aussi, une augmentation de la mise en circulation des acides gras libres à partir des tissus adipeux, ce qui favorise la formation de corps cétoniques.

L'administration de fortes doses d'hydrocortisone provoque une diminution initiale du taux de cholestérol plasmatique, mais le relèvement est rapide si l'on prolonge l'apport.

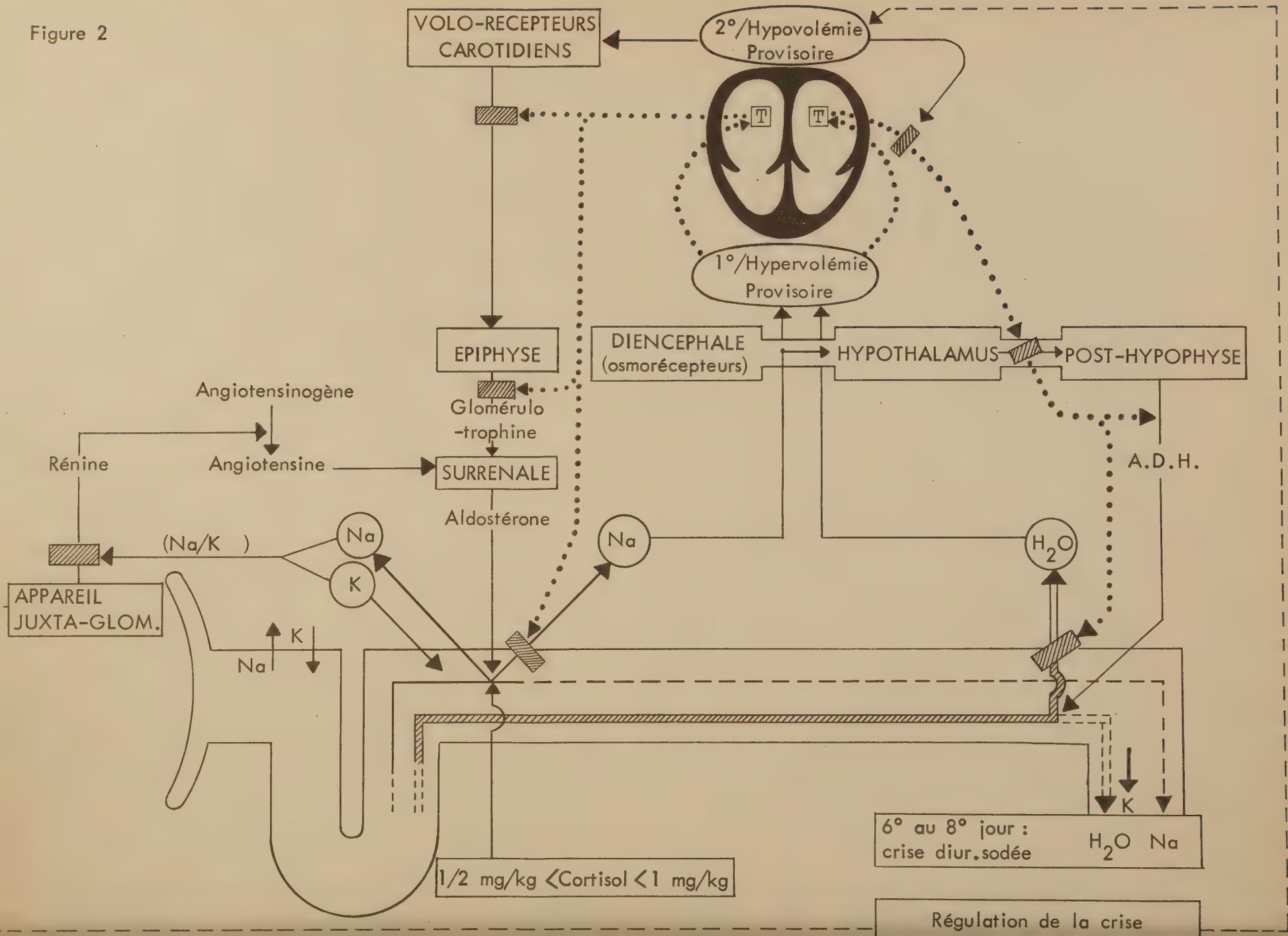
C - Hydrocortisone et métabolisme hydro-électrolytique - fonction rénale

Le cortisol influence de façon significative le métabolisme "inorganique" de l'eau, du sodium, du potassium et des éléments en rapport.

Il faut essayer de distinguer entre l'eau et les électrolytes, pour autant que celà soit possible, mais en sachant bien que la signification de la plupart des résultats reste toujours controversée.

../...

Figure 2


VOLO-RECEPTEURS CAROTIDIENS
2°/Hypovolémie Provisoire
T
T
1°/Hypervolémie Provisoire
EPIPHYSE
DIENCEPHALE (osmorécepteurs)
HYPOTHALAMUS
POST-HYPOPHYSE
Angiotensinogène
Glomérulo -trophine
Rénine
Angiotensine
SURRENALE
A.D.H.
Aldostérone
(Na/K)
Na
K
Na
H_2O
APPAREIL JUXTA-GLOM.
K
Na
K
6° au 8° jour : crise diur.sodée
H_2O Na
1/2 mg/kg <Cortisol < 1 mg/kg
Régulation de la crise

1) Régulation de la volémie

La correction du déficit de la réponse diurétique à l'administration d'eau est un fait spécifique de l'hormone.

D'autre part, les gluco-corticoïdes entraînent, comme nous le verrons, une rétention sodée dans certaines conditions et provoquent, par là même, une augmentation du volume sanguin.

Le retour à une volémie normale s'effectue sans que l'on soit toujours capable de faire la part de ce qui revient à l'eau, au sodium, à la régulation osmotique ou volémique, à l'hormone antidiurétique post-hypophysaire ou à l'aldostérone, Les arcs réflexes neuro-hormonaux régulateurs de la volémie par excrétion sodée et extrétion d'eau rétabliront rapidement une volémie normale.(Figure II)

Sous l'influence de l'action minéralo-corticoïde du cortisol, il existe une réabsorption de sodium au niveau du tube distal. La réabsorption d'eau est secondaire sous l'influence du complexe diencéphalo-post-hypophysaire. L'hypervolémie engendrée agit à la fois,avant la circulation pulmonaire, sur les tenso-récepteurs atriaux droits et, après la circulation pulmonaire, sur les tenso-récepteurs atriaux gauches.

Dans le premier cas, la distension de ces récepteurs provoque une diminution de la sécrétion de glomérulotrophine par le complexe neuro-épiphysaire entraînant une diminution de la sécrétion d'aldostérone par la cortico-surrénale.

Dans le second cas, la distension des récepteurs atriaux gauches provoque une diminution de la sécrétion d'hormone antidiurétique par le complexe neuro-hypophysaire.

../...

L'ensemble provoque une diminution de la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal ainsi qu'une diminution de la réabsorption d'eau au niveau du tube distal par une double action des hormones antidiurétiques post-hypophysaires et de l'aldostérone. Le résultat en est une diurèse sodée abondante qui ramène la volémie à l'état normal.

Ce mécanisme régulateur sensible aux variations de la volémie est doublé par un mécanisme superposable sensible aux variations du rapport sodium sur potassium (tenso récepteur diencéphalique et action directe sur la cortico-surrénale).

2) Action sur l'élimination rénale de l'eau et des électrolytes

La distribution du sodium et du potassium dans l'organisme est influencée par le cortisol et se répercute sur le métabolisme de l'eau proprement dit.

Pourtant, il semble que la correction du déficit de la réponse diurétique à l'administration d'eau, caractéristique de l'insuffisance surrénale, soit un fait non seulement bien établi, mais spécifique de l'hormone.

Son mécanisme intime est mal connu : l'antagonisme hormone-antidiurétique-cortisol ferait intervenir l'imperméabilisation à l'eau par ce dernier, du tube collecteur.

L'effet sur l'élimination des électrolytes par le rein est relativement modeste, pour autant qu'il soit discret, sur un organisme normal.

Le cortisol tend à accroître la filtration glomérulaire, le flux plasmatique rénal et l'excrétion tubulaire maximale (Tm) de l'acide para-amino-hippurique, du diodrast et du glucose.

../...

3) Hydrocortisone et sodium

A petite dose, le cortisol accroît l'excrétion de sodium, probablement par augmentation de la filtration glomérulaire. A dose moyenne, le cortisol n'augmente plus la filtration glomérulaire dans un organisme normal mais faciliterait la réabsorption tubulaire distale du sodium et du chlore. Cette réabsorption sodée (HAMBURGER et coll.) n'intervient que sur une fraction assez faible de la reprise du sodium.

La réabsorption tubulaire proximale du sodium (80 à 90 p.100 du sodium filtré) serait liée à un système transporteur protéinique membranaire. A très forte dose, le cortisol, par son action catabolique protéique, diminuera la réabsorption proximale du sodium.

On conçoit alors que le cortisol, suivant la dose administrée, puisse induire une diurèse sodée, une diurèse aqueuse ou, au contraire, entraîner une diminution de la diurèse (Figures III et IV) .

4) Hydrocortisone et potassium

Le cortisol accroît l'excrétion de potassium. L'hypokaliémie ainsi engendrée peut entraîner des troubles neuro-musculaires à type d'asthénie, de crampes, des troubles digestifs (constipation) et cardio-vasculaires.

De même, l'hydrocortisone favorise le passage de potassium du milieu intra-cellulaire vers le milieu extra-cellulaire, associé à des mouvements inverses du sodium. Cet effet a l'avantage de dépolariser la membrane des cellules alors que l'hyperkalicytie avait entraîné une polarisation permanente qui interrompait les échanges. La conséquence de cet effet est la relance du mécanisme de la "pompe à ions".

../...

Figure 3

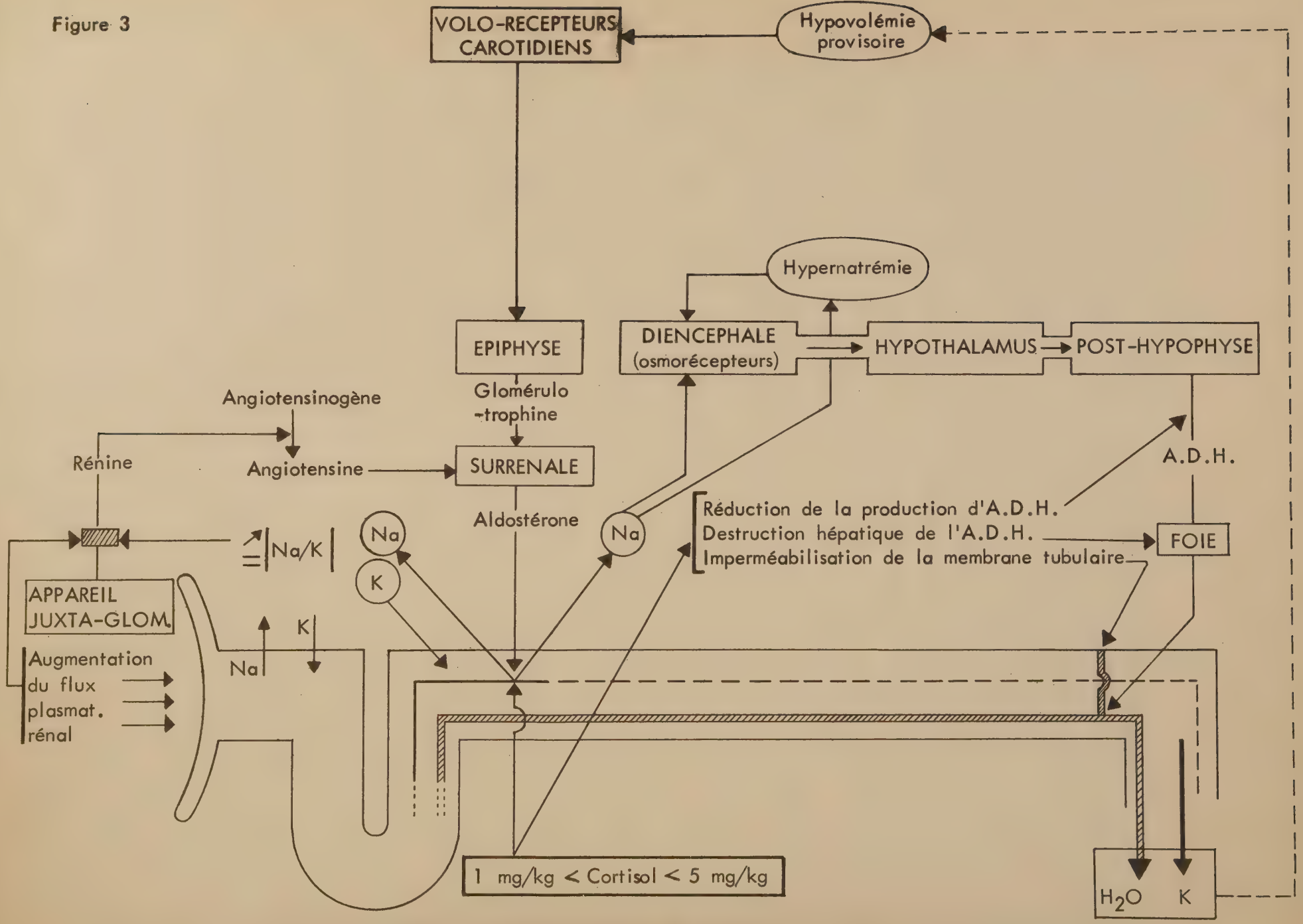
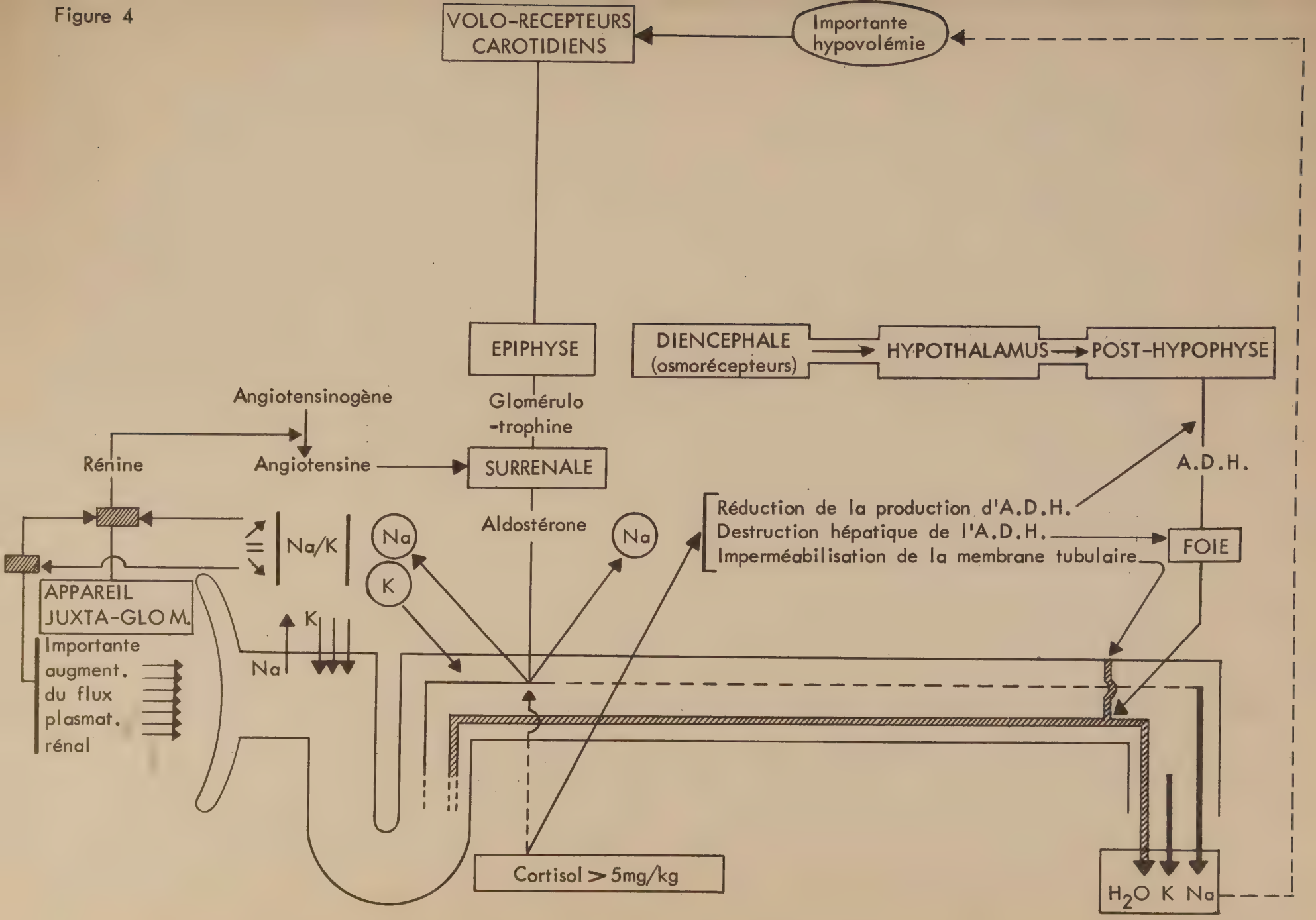

VOLO-RECEPTEURS CAROTIDIENS
Hypovolémie provisoire
Hypernatrémie
EPIPHYSE
DIENCEPHALE (osmorécepteurs)
HYPOTHALAMUS
POST-HYPOPHYSE
Angiotensinogène
Glomérulo -trophine
Rénine
Angiotensine
SURRENALE
A.D.H.
Aldostérone
Na
K
Na/K
Réduction de la production d'A.D.H.
Destruction hépatique de l'A.D.H.
Imperméabilisation de la membrane tubulaire
FOIE
APPAREIL JUXTA-GLOM.
Augmentation du flux plasmat. rénal
Na
K
1 mg/kg < Cortisol < 5 mg/kg
H_2O
K

Figure 4


VOLO-RECEPTEURS CAROTIDIENS
Importante hypovolémie
EPIPHYSE
DIENCEPHALE (osmorécepteurs)
HYPOTHALAMUS
POST-HYPOPHYSE
Angiotensinogène
Glomérulo -trophine
Rénine
Angiotensine
SURRENALE
A.D.H.
Aldostérone
Na/K
Na
K
Réduction de la production d'A.D.H.
Destruction hépatique de l'A.D.H.
Imperméabilisation de la membrane tubulaire
FOIE
APPAREIL JUXTA-GLOM.
Importante augment. du flux plasmat. rénal
Cortisol > 5mg/kg
H_2O K Na

5) Hydrocortisone et appareil glomérulaire

Les corticoïdes sont capables d'améliorer certaines albuminuries en normalisant vraisemblablement la fonction de la membrane basale des glomérules dont les cellules peuvent à nouveau réabsorber normalement les protéines sériques en empêchant leur passage dans les urines.

Au total, les effets du cortisol au niveau du rein dépendant, pour une large part, du volume sanguin circulant, de la pression artérielle et de la réactivité vasculaire. On constate des actions différentes selon qu'il s'agit de faibles, de moyennes ou de fortes doses. Ces effets peuvent même s'inverser dans le temps car ils répondent à des phénomènes évolutifs métaboliques et à des réactions en chaîne.

D - Hydrocortisone et équilibre phospho-calcique

On parle souvent, en clinique, de l'action sur le squelette des stéroïdes hormonaux. On a montré l'effet catabolique calcique du cortisol dans les ostéoporoses de la ménopause et de la sénescence.

Lors de l'administration prolongée de fortes doses d'hydrocortisone, la calciurie est le plus souvent accrue ; quant à l'absorption du calcium par l'intestin elle serait réduite. L'hypercalciurie résulterait donc de l'augmentation de la filtration glomérulaire et du catabolisme osseux.

II - LES OEDEMES

A - D'origine circulatoire ou métabolique

1) Oedème extra-cellulaire

a) Par déséquilibre hydro-électrolytique

L'augmentation de la concentration du sodium dans les espaces extra-cellulaires entraîne une rétention hydrique à leur niveau. Chez le sujet normal, l'hypervolémie et la variation de concentration qui en résultent provoquent, à partir des tenso et des osmo-récepteurs, une série de réactions en chaîne neuro-endocrinienne aboutissant à l'élimination de l'eau et du sodium.

Dans l'organisme pathologique, l'augmentation de la concentration sodée interstitielle à l'occasion d'un trouble circulatoire ou endocrinien (insuffisance cardiaque globale, cirrhose, hyperaldostéronisme) et la modification des échanges à l'échelon capillaire, ne pourra plus provoquer la même série de réactions neuro-endocriniennes. Grâce à l'amélioration de la fonction circulatoire, l'augmentation du flux plasmatique rénal, l'action directe glomérulaire, tubulaire et diencéphalo-hypophysaire, l'hémisuccinate d'hydrocortisone joue alors le rôle de diurétique sodé puissant.

b) Par disrégulation du métabolisme des protides

L'hypoprotidémie quelle que soit son étiologie, entraîne une diminution de la pression oncotique intravasculaire. Les échanges entre le secteur intra et extra-vasculaire sont perturbés au bénéfice de ces derniers.

../...

L'oedème extra-cellulaire qui en résulte est particulièrement résistant à la thérapeutique. Seule, la correction ou l'atténuation des troubles métaboliques peuvent apporter une amélioration. Les étiologies en sont nombreuses, qu'il s'agisse d'un défaut d'apport (dénutrition), de synthèse (cirrhose) ou d'utilisation.

Les effets cataboliques et anti-anaboliques de l'hydrocortisone en faveur de la néoglycogénèse et son rôle dans la synthèse des acides nucléiques ont déjà été envisagés au début de ce chapitre. L'augmentation du taux d'acides aminés circulant au dépens des protéines de la substance fondamentale, permet de rétablir un équilibre oncotique valable. Il est évident que l'apport protéique et énergétique doit être maxima. La reconstitution du capital protéique sera secondairement favorisé par l'importance des réserves glucidiques et la sécrétion par la surrénale de minéralo-corticoïdes et d'androgènes anaboliques protidiques.

Ainsi, l'action métabolique propre de l'hydrocortisone, jointe à la modification de la perméabilité des parois capillaires (chapitre IV) est une thérapeutique adjuvante au traitement étiologique en favorisant la correction des troubles observés. L'hémisuccinate d'hydrocortisone, associé au traitement de la maladie causale, a une action puissante sur la fonte des oedèmes d'origine circulatoire (asystolie) et métabolique (cirrhose) ou dus à une insuffisance rénale fonctionnelle et, parfois, organique (nous reviendrons sur cette dernière indication). Il en sera de même lorsque l'oedème est associé à des épanchements séreux réactionnels (ascite, pleurésie).Il est inutile, dans ce cas, d'employer des doses pharmacologiques très importantes.

../...

Les doses variant de 2 à 5 mg/kg de poids sont suffisantes. Le gain thérapeutique semble nul pour des doses supérieures.

La durée du traitement sera fonction des résultats obtenus, en se rappelant bien que ces doses sont les plus dangereuses pour la muqueuse digestive.

2) Oedèmes intra-cellulaires

a) Autres que l'oedème cérébral

Ils sont dus à une perturbation de l'équilibre ionique entre le secteur intra et extra-cellulaire. La reprise des échanges transmembranaires qu'entraîne l'administration d'hydrocortisone favorisera la relance de la "pompe à ions". L'hydrocortisone sera un adjuvant utile de la thérapeutique à visée correctrice du déséquilibre hydro-électrolytique.

b) Oedème cérébral

C'est une hyperhydratation de pathogénie plus complexe, pas toujours associée à une hyperhydratation globale. Ses étiologies métaboliques et circulatoires, locales et générales, lui font une place à part. Sa gravité, enfin, par suite de l'emprisonnement dans un espace inextensible de cellules fragiles, exige une action thérapeutique rapide.

Son traitement par hyperosmolarité du milieu extra-cellulaire (mannitol, soluté d'urée hypertonique, sérum glucosé à 30 p.100, glycérol per os) n'est plus contesté. La ventilation artificielle mécanique avec l'aide expiratoire a une action secondairement favorable par l'augmentation du retour veineux qu'elle entraîne associée à une vaso-constriction artérielle si l'hyperventilation est importante. Mais si ces traitements ont une action immédiate et spectaculaire, ils n'agissent que sur des phénomènes mécaniques et

../...

n'empêchent pas la reproduction de l'oedème.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone possède des actions bénéfiques tant sur les perturbations métaboliques et neuro-endocriniennes (sécrétion neuro-sympathique, hyperlactacidémie, hyperpituitarisme absolu ou relatif) que sur la régulation ionique et hydrique à l'échelon local.

"Son action est plus nuancée, plus prolongée, plus intime, moins intense, mais plus durable." (Bernard WEIL). Enfin, son action anti-inflammatoire en fait l'élément de choix du traitement des poussées oedémateuses préifocales infectieuses, traumatiques et radiothérapeutiques. Il faut, cependant, tenir compte des perturbations diencéphalo-post-hypophysaires associées qui exigent l'administration concomitante d'hormone post-hypophysaire et d'A.C.T.H. (B.DREYFUS, B.WEIL).

Au total, la place importante que tient l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans le traitement de l'oedème cérébral est justifiée par son action immédiate qui potentialise celle des thérapeutiques d'urgence et corrige à long terme les désordres biologiques qui en étaient la cause. Son mécanisme sera envisagé plus longuement au chapitre VII dans le cadre des perturbations à l'échelon du système nerveux central.

B - Oedème d'origine inflammatoire

L'action de l'hydrocortisone sur les phénomènes inflammatoires péri-lésionnels, ainsi que son activité anti-histaminique, entre dans le cadre de l'étude de son action sur le tissu conjonctif et sera envisagée plus loin (chapitre VIII).

../...

Les oedèmes périfocaux des tumeurs, l'oedème laryngé post-intubation, les réactions oedémateuses péri-lésionnelles après sutures digestives sont, eux aussi, améliorés. L'hémisuccinate d'hydrocortisone apparaît donc comme un traitement de choix des phénomènes inflammatoires, allergiques et anaphylactiques, quelle qu'en soit l'étiologie, à condition que son administration soit concomitante au traitement étiologique du syndrome ou de la maladie.

../...

C H A P I T R E IV

HYDROCORTISONE ET FONCTION CIRCULATOIRE

I - HYDROCORTISONE ET HEMODYNAMIQUE

A - Les récepteurs adrénergiques

On désigne sous le nom de "récepteurs adrénergiques" des structures ou des systèmes hypothétiques sensibles à l'adrénaline, localisés dans les muscles et les cellules glandulaires.

Après l'introduction par LANGLEY, en 1905, du concept de mécanisme récepteur, DALE, en 1906, fut probablement le premier à utiliser la notion de récepteur en rapport avec le système nerveux sympathique.

AHLQUIST concrétisait, en 1948, la notion dualiste de DALE en classant les effets physiologiques de l'adrénaline selon qu'ils agiraient sur des récepteurs α ou β .

Enfin, FURGHGOTT, en 1959, a apporté quelques modifications, proposant :

- α récepteurs pour la contraction du muscle lisse
- β récepteurs pour la relaxation du muscle lisse, autre que celui de l'intestin, ainsi que pour l'augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaque
- γ récepteurs pour la glycogénolyse
- δ récepteurs pour l'inhibition de la musculature intestinale

Cette classification n'est pas en contradiction avec celle de AHLQUIST qui attribue :

- aux récepteurs α la plupart des fonctions excitatrices :
  - . vasoconstriction
  - . excitation du muscle cardiaque
  - . relaxation intestinale

../...

. contraction des muscles lisses (autres que l'intestin)
. contraction de la rate (objectivée par une polyglobulie transitoire)

- aux récepteurs β la plupart des fonctions inhibitrices :
. vasodilatation
. inhibition de la musculature utérine et bronchique

Parmi les catécholamines, l'adrénaline a une nette action α et β mimétique. Or, si beaucoup d'auteurs classent les glucocorticoïdes comme des adrénolytiques (SCHAAF, 1962, MANDACHE et LILLEHEI, 1964, SCHOTTLER, 1965, NOVELLI, 1966), seul LILLEHEI parle d'une action inhibitrice α qui semble en contradiction avec la majorité des auteurs ; ces derniers décrivent pour le cortisol une potentialisation de l'action hypertensive de l'adrénaline (vaso-constriction due à la stimulation α) associée à la suppression de la phase d'hypotension secondaire (vaso-dilatation due à la stimulation β) .

B - Les structures métaboliques

Les tentatives d'interprétation des activités pharmacologiques ou des comportements physiologiques ont abouti souvent à des impasses ou à des hypothèses insuffisantes et successivement controversées. La raison en est sans doute le désir des chercheurs d'expliquer les activités fonctionnelles ou les actions pharmacologiques d'une même drogue, suivant l'organe, par le seul concept des "récepteurs".

Ils ne considèrent que rarement la possibilité, à partir d'un phénomène non spécifique comme celui de phosphorylation du glycogène et formation du glucose-6-phosphate, d'une utilisation différente de ce dernier suivant la structure métabolique de l'élément cellulaire envisagé (LABORIT).

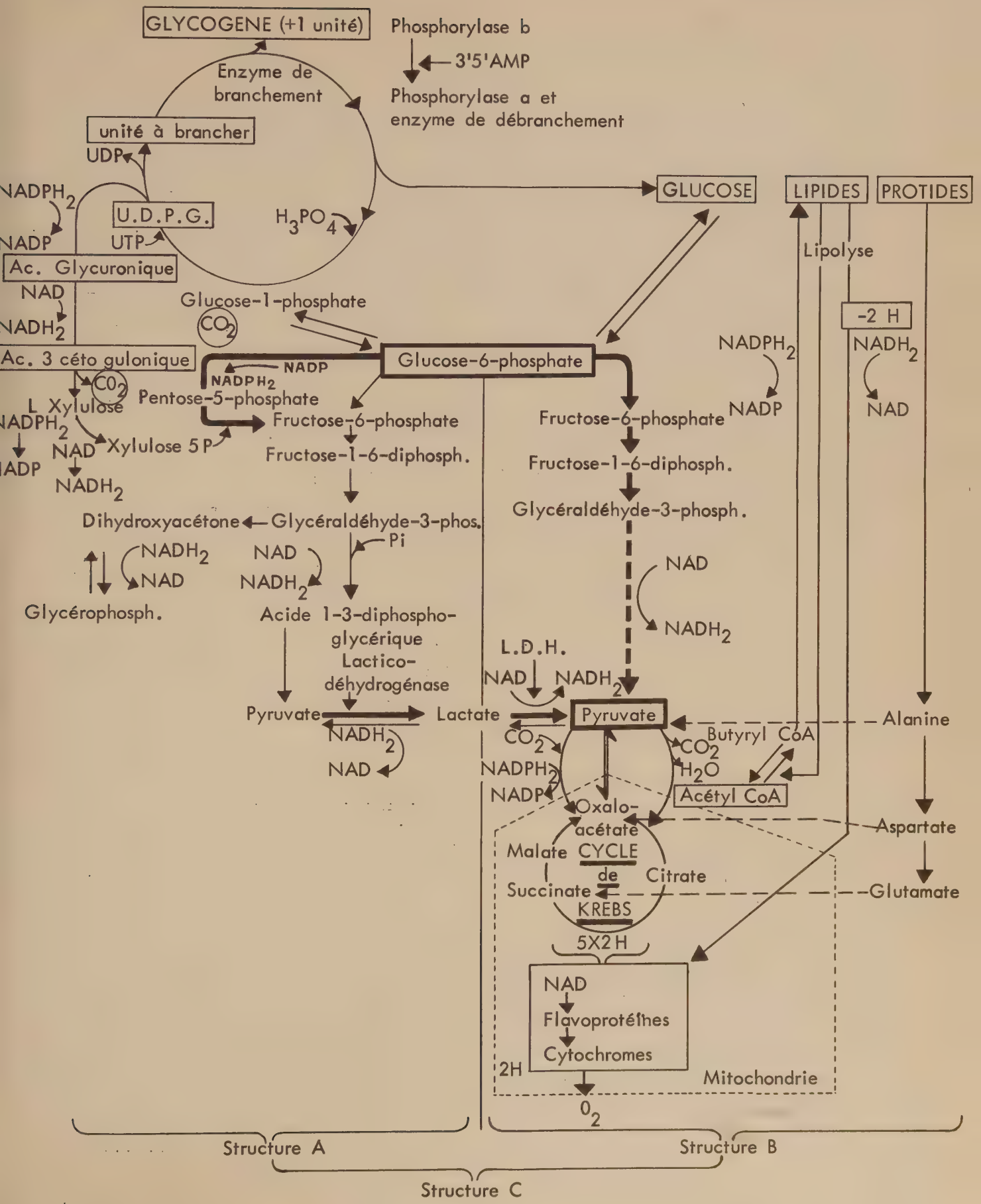
../...

Trois grands types de structures métaboliques semblent pouvoir supporter les différentes activités fonctionnelles (figure V).

.../...

Figure 5

LES GRANDES VOIES DU METABOLISME



1) Type A ou pentose +

La voie des pentoses est enzymatiquement la mieux équipée. Les déshydrogénases y sont particulièrement actives alors que le cycle tricarboxylique est absent ou inopérant. Les phosphorylations y sont assurées par glycolyse anaérobie. L'équipement mitochondrial enfin est restreint.

Une telle structure, peu sensible à l'anoxie, réagit faiblement aux inhibitions du cycle tricarboxylique.

Deux caractères principaux lui sont liés :

- les catécholamines provoquent une inhibition de son fonctionnement en favorisant les systèmes de phosphorylation et l'approvisionnement en glucose-6-phosphate. Celui-ci s'oriente dans la voie des pentoses

  réduit le N.A.D.P. en $N.A.D.P.H_2$
  abaisse le potentiel d'oxydo-réduction
  favorise la rentrée potassique
  et entraîne la diminution du tonus

L'absence du cycle de Krebs gênera l'emploi énergétique de l'acide pyruvique. L'équilibre $\frac{D.P.N.H.}{D.P.N.}$ est vite atteint, bloquant l'entrée du glucose-6-phosphate dans le cycle d'Embden-Meyerhof. L'aboutissement est une inhibition en hyperpolarisation.

Les cellules possédant ce type de structure sont animées de mouvements rythmiques spontanés ; elles correspondent aux cellules de la fibre musculaire lisse intestinale, le "pace-maker", le tissu spécifique du coeur, la névroglie, les tissus glandulaires, les glandes à sécrétion interne.

../...

2) Type B ou Embden-Meyerhof - Krebs + (EMK +)

L'équipement enzymatique puissant du cycle d'Embden-Meyerhof et du cycle de Krebs, ainsi que l'absence de voie des pentoses fonctionnellement active, caractérisent ce type.

Une telle structure, très sensible à l'anoxie, pauvre en inclusions graisseuses, est excitée par les catécholamines.

Ainsi, cette structure de type B s'apparente aux α récepteurs d'Ahlquist.

L'activation du système de phosphorylation du glycogène provoque une excitation de cette structure alors qu'elle inhibe la structure A (pentose +). Il a été constaté, en effet, que les inhibiteurs de la voie des pentoses provoquent tous :

- d'abord une libération de catécholamines de leurs granules
- puis, une dépolarisation avec hypertonie

Parmi les inhibiteurs de la voie des pentoses, citons, en dehors des catécholamines, le dichloro-isoprotérénol, la digitaline et l'ouabaïne.

Appartiennent à cette structure B le muscle strié, la fibre myocardique, la fibre lisse de nombreux vaisseaux, le neurone.

3) Type C ou équilibré

L'équipement dans les deux voies métaboliques est harmonieusement réparti.

A ce type C appartiennent les hépatocytes, les globules blancs, les fibroblastes, la paroi de l'artère pulmonaire.

De cette façon de voir, rapprochons les données de NEIL C MORAND qui, en 1963, évoque que les produits α-lytiques antagonisent l'activation de la glycogène-phosphorylase empêchant le premier étage de la glycogénolyse et provoquent ainsi la

../...

contribution des β-récepteurs. La vasodilatation due à la stimulation des β-récepteurs ne serait alors que la conséquence de l'accumulation d'acide lactique dans les muscles squelettiques.

En fait, cet acide lactique constituera par la suite un substrat de structure B capable, en s'oxydant, en acide pyruvique, d'alimenter le cycle tricarboxylique.

Les catécholamines exogènes et endogènes provoquent une hyperlactacidémie d'autant plus élevée que la diminution des débits hépatique et rénal rend difficile la transformation de l'acide lactique en glycogène par le foie ou son élimination par le rein.

Les autres causes d'hyperlactacidémie sont d'ailleurs associées à la libération de catécholamines (anoxies, stress, effort musculaire intense,...)

Cette schématisation par structures ne constitue évidemment qu'un cadre qui ne doit pas être considéré comme rigide. Il est probable que de nombreux types intermédiaires existent rendant parfois le comportement fonctionnel difficile à interpréter à partir de bases purement métaboliques dans l'état actuel de nos connaissances.

Les réducteurs tels que cystéine, glutathion, vitamine C, A.E.T. (surrectan), corticoïdes hydroxylés en 11 et 17 (surtout en 17) comme l'hydrocortisone, inhibent l'entrée du glucose-6-phosphate dans la voie des pentoses et l'oriente dans l'Embden-Meyerhof, en réduisant le N.A.D.P. . Leur effet général est une dépolarisation membranaire. Ils élèvent le tonus de la fibre lisse et rétablissent l'automaticité détruite par les oxydants.

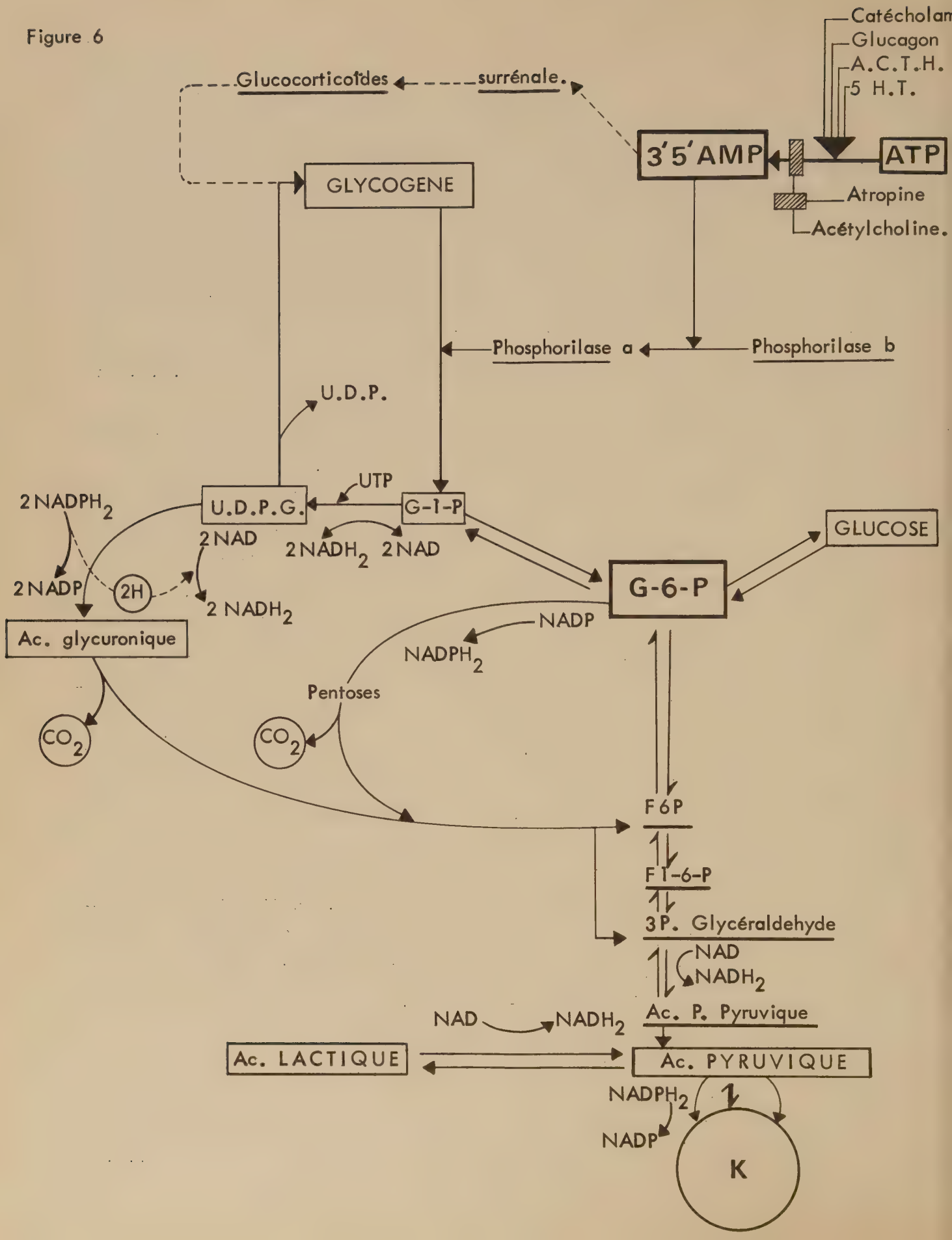
../...

Enfin, il est essentiel de rappeler que (quel que soit le type de fibre ou la structure), le mécanisme des premières étapes de dégradation du glycogène demeure essentiel : en particulier, la formation du 3' 5' A.M.P. qui favorisera la néoglycogénèse par activation de la synthèse des corticostéroïdes et la formation de glucose-1-phosphate, grâce aux phosphorylases (figure VI).

Les catécholamines activent la formation du 3' 5' A.M.P. donc favorisent la synthèse des corticoïdes.
Elles augmentent la glycolyse jusqu'au stade d'acide pyruvique qui pénètre dans le cycle de Krebs. Les hormones surrénaliennes, réductrices du N.A.D.P. favorisent la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique, augmentant ainsi le fonctionnement des processus oxydatifs. L'action de ces deux sécrétions endocrines est donc complémentaire. Chacune a besoin de l'autre pour assurer un métabolisme normal (LABORIT) . L'excès de l'une entraîne un déséquilibre que seul peut rétablir un excès de l'autre immédiatement utilisable. L'excès de catécholamines entraîne un hyperfonctionnement cortico-surrénalien. Lorsque l'équilibre est détruit au profit des amines catéchiques on observe une cortisolémie supérieure à la normale mais qui correspond au cortisol lié à la transcortine et aux albumines. Le cortisol libre, malgré l'hyperfonctionnement cortico-surrénalien, est en quantité insuffisante pour rétablir l'équilibre. La défaillance circulatoire, les perturbations métaboliques, hépatiques en particulier, aggravent ce déséquilibre jusqu'à aboutir à l'épuisement de la cortico-surrénale.

../...

Figure 6


Catécholam
Glucagon
A.C.T.H.
5 H.T.
Glucocorticoïdes
surrénale.
3'5'AMP
ATP
GLYCOGENE
Atropine
Acétylcholine.
Phosphorilase a
Phosphorilase b
U.D.P.
UTP
2 NADPH2
U.D.P.G.
G-1-P
2 NAD
2 NADH2
2 NAD
GLUCOSE
2 NADP
2H
2 NADH2
G-6-P
Ac. glycuronique
NADP
NADPH2
Pentoses
CO2
CO2
F 6P
F 1-6-P
3 P. Glycéraldehyde
NAD
NADH2
NAD
NADH2
Ac. P. Pyruvique
Ac. LACTIQUE
Ac. PYRUVIQUE
NADPH2
NADP
K

C - Hydrocortisone et appareil cardio-vasculaire

1) Le coeur

a) Rappel physiologique et métabolique

Le coeur comprend deux types de tissu, de structure et de fonction différentes :

- le muscle myocardique, consommant de l'A.T.P., donc possédant un cycle tricarboxylique puissant et des oxydations phosphorylantes actives ; il répond à la structure B (E M K +) :
  - le tissu spécifique, comprenant le pace maker et le tissu de conduction, répondant à la structure A (pentose +).

L'hydrocortisone, réducteur du N A D P (comme la cystéine, l'A.E.T., l'hydroquinone), devrait ralentir la fréquence et augmenter l'amplitude des contractions ; on a d'ailleurs rapproché les digitaliques des corticoïdes comme fournisseurs d'électrons (ions H^+).

Il est, de plus, intéressant de remarquer que les hormones qui agissent sur le plan cardiaque sont anti-inflammatoires. Elles pourront donner un H^+ au T P N (N A D P). Or tous les réducteurs de T P N intensifient le fonctionnement du cycle de Krebs, donc sont les "tonicardiaques". C'est ainsi que KAYSER rappelle que les hormones surrénaliennes exercent un "important effet sur l'état fonctionnel du myocarde".

../...

L'insuffisance surrénale altère la fonction cardiaque, produit des lésions tissulaires, une diminution de la taille du coeur et provoque des anomalies électrocardiographiques. La bradycardie et la diminution du débit cardiaque consécutives à l'insuffisance surrénalienne sont connues depuis 1926 . La surrénalectomie s'accompagne,chez le chien, d'apparition de rythme nodal, de modifications de l'électrocardiogramme portant sur l'onde T et l'espace P-T (TANZ). Enfin GARGOUIL a montré que les rats surrénalectomisés présentent un potentiel d'action ventriculaire d'amplitude abaissée (80 mV au lieu de 110 mV) et de durée plus faible que chez les rats normaux (115 ms au lieu de 170 ms).

b) Action myocardique

Parmi les actions de l'hydrocortisone sur le coeur, TANZ et NAHAS sont d'accord pour lui reconnaître une puissante protection contre la défaillance cardiaque.

TANZ montre que les signes de dégradation cellulaire consécutifs à la fatigue n'apparaissent pas sur une préparation stimulée à une fréquence de 60 par minute pendant 6 heures en présence d'hydrocortisone. Une préparation identique, privée d'hormone, offre un aspect histologique très altéré.

NAHAS provoque la défaillance d'un coeur énervé par augmentation de la concentration de CO_2 de 5 à 15 p.100 dans le mélange respiré. L'administration préalable d'hydrocortisone empêche l'apparition de cette défaillance.

L'étude parallèle de la glycémie et de l'électrocardiogramme, au cours de l'effort prolongé, montreque le métabolisme myocardique est amélioré lorsque l'effort entraîne une hyperglycémie entre 1,10 et 1,50 g p.1000. Plusieurs flèches

../...

d'hyperglycémie permettent ce phénomène.
Plusieurs auteurs ont montré que des perfusions de glucose en solution à 10 p.100, contenant de l'insuline et du potassium, peuvent normaliser des tracés d'insuffisance coronarienne aiguë .

L'extraction du glucose par le myocarde varie en fonction de la glycémie. C'est pour une glycémie de 1,10 à 1,20 g p.1000 que l'utilisation du glucose par le coeur est maximale. L'hypoglycémie est, pour certains, vaso-constrictrice coronarienne.

L'hydrocortisone, en facilitant la néoglucogénèse et en diminuant l'utilisation périphérique de glucose, favorise cette hyperglycémie, donc le fonctionnement myocardique.

Il semble, cependant, qu'à faible dose (0,2 à 1 mg/kg) l'hydrocortisone déprime la force contractile cardiaque aussi bien chez le chien anesthésié (LOUBATIERES) que sur le coeur isolé de cobaye (NASMYTH). L'action observée lors de l'administration d'hydrocortisone à fortes doses ne serait donc plus une action physiologique mais une action pharmacologique totalement différente.

En effet, tous les auteurs sont unanimes pour reconnaître l'augmentation du débit cardiaque : l'index cardiaque s'élève en moyenne de 3,1 à 3,8 l/mn/m2 lors de l'administration de doses variant autour de 10 mg/kg. Cette augmentation de débit est incontestablement facilitée par les variations des résistances vasculaires, comme nous le verrons plus loin.

../...

c) Effets sur l'électrocardiogramme

WEIL et son école insistent sur l'accélération de la conduction auriculo-ventriculaire sous hydrocortisone. Cette action n'est pas retrouvée avec d'autres stéroïdes non hydroxylés en 17 (désoxycorticostérone,...). Une large expérimentation a montré que la durée du temps de conduction auriculo-ventriculaire était inversement proportionnelle au taux des 17-cétostéroïdes urinaires.

L'espace PR moyen de 34 patients à qui on a injecté de fortes doses d'hydrocortisone est de 0,136 s. alors que celui de 529 témoins est de 0,158 s. L'amplitude du complexe QRS augmente de 0,1 à 0,2 mV .

SAMBHI confirme, pour de fortes doses, les actions inotropes positives et chronotropes négatives. Peut-être est-il trop simpliste d'avancer comme seule explication la sortie du K cellulaire.

d) Dangers cardiaques

Les perturbations biochimiques résultant d'un hyperfonctionnement surrénalien ou d'une administration prolongée de corticoïdes entraînent parfois une hypertension artérielle ; la défaillance cardiaque congestive peut en être, comme le rappelle MAX WEIL, la conséquence majeure.

Néanmoins, ces drogues sont utilisées chez des malades atteints d'affections cardio-vasculaires aiguës : insuffisance cardiaque congestive (action diurétique sodée paradoxale), hypotension artérielle, états de choc.

Un fait plus inquiétant est la possibilité de créer chez le rat, le cobaye, le lapin, le chien, le hamster, le macaque, de véritables cardiopathies nécrosantes

../...

en faisant intervenir certains désordres biochimiques (LARCAN). C'est en particulier le risque de l'association d'hormones corticoïdes et de sels sodiques. La cortisone semble, en fait, en être beaucoup plus souvent responsable que l'hydrocortisone qui, seule, possède une fonction hydroxyle en 17 . Celà semble d'ailleurs logique puisque l'un est oxydant et, l'autre, réducteur. Pourtant SELYE a réalisé des nécroses du muscle cardiaque du rat en utilisant la désoxycorticostérone et l'hydrocortisone (doses non précisées). De toute façon, il est capital de retenir que la préventionde telles lésions est assurée par l'administration de sels de potassium et de magnésium (chlorure, aspartate).

Les hormones corticoïdes, les "stress", l'âge, la sclérose des artères coronaires jouent, en fait, le rôle d'agents sensibilisants. La condition essentielle est l'association hormones-sels de sodium.

A ce sujet, il convient de remarquer qu'il existe une inflation stéroïdienne au cours de l'infarctus du myocarde. Néanmoins, la prescription de corticoïdes est utile, entre autres, pour son action anti-inflammatoire.

e) Actions pharmaco-dynamiques

L'action pharmacodynamique des corticoïdes (lorsqu'ils sont réducteurs),utilisés par voie intraveineuse, l'emporte sur leur action électrolytique. En effet, sous corticoïdes, il existe une nette diminution de la mortalité des chiens chez lesquels on a provoqué un infarctus expérimental du myocarde. On a constaté une augmentation de la vascularisation du myocarde (la zone ischémiée est moins importante, entraînant une moins grande étendue du tissu

../...

fibreux. Sans doute est-ce là la raison de l'amélioration des troubles de la conduction associée à l'infarctus. WEIL, SAMBHI, UDHOJI, en Amérique, FIERE, à Lyon, préconisent l'administration de corticoïdes dans le traitement du bloc auriculo-ventriculaire post-infarctus ou d'autres étiologies et lors d'altérations de l'onde T et du segment ST .

L'extension au traitement de tous les troubles du rythme fit utiliser l'hydrocortisone à doses thérapeutiques, en particulier par GALLAVARDIN, dans les tachycardies supraventriculaires accompagnées de collapsus.

Au total, l'administration d'hydrocortisone semble largement bénéfique sur l'activité cardiaque, elle augmente le débit cardiaque et améliore les conditions de travail du coeur. Elle permet de minimiser les risques encourus, plus rares qu'avec la cortisone et la majorité des dérivés synthétiques. Ceci n'est valable qu'à la condition d'utiliser des doses suffisamment élevées (10 mg/kg au moins lors de la première injection) pour obtenir une action pharmacodynamique spécifique.

2) Les gros vaisseaux

La structure métabolique des fibres lisses artérielles a été peu étudiée. Cependant, tout récemment, on a pu constater que la paroi de l'artère de chien possède un cycle des pentoses qui paraît absent de la veine, l'aorte et le myocarde ; la fibre lisse aortique possèderait une voie d'Embden-Meyerhof + et une voie des pentoses inefficace : les réducteurs du N.A.D.P. augmentent le tonus de l'aorte.

../...

Ce fait associé à leurs actions cardiaques, valable pour l'aorte et les gros vaisseaux, explique "la potentialisation" des substances alpha-mimétiques par les corticoïdes.

L'action de l'hydrocortisone sur les gros troncs veineux a été peu étudié. Leur paroi semble posséder une structure musculaire lisse identique à celle de l'aorte.

De même que la pression artérielle et la pulsatilité ne sont pas un reflet adéquat du volume sanguin ou du débit cardiaque, de même la valeur absolue de la pression veineuse centrale ne permet pas la mesure directe du volume sanguin.

L'action de l'hydrocortisone sur la pression artérielle est variable. Contrairement à l'opinion de nombreux auteurs, LOEB obtient, après administration de 2 g d'hydrocortisone chez 8 malades, une diminution de la pression veineuse centrale de 11 à 15 p.100 .

Un seul phénomène demeure incontesté actuellement, quel que soit l'auteur : la réduction nette et constante des résistances périphériques vasculaires totales, diminuant le travail cardiaque ; l'abaissement constant (de 1360 à 1060 dynes/s/cm^5) serait dû à une redistribution de la masse sanguine comme en témoigne l'augmentation du débit splanchnique et, par conséquent, augmentation du débit sanguin hépatique et rénal.

3) Les capillaires

L'action vasculaire globale (diminution des résistances périphériques et de redistribution de la masse sanguine) serait due à une action artériolaire différente de l'action artérielle et dans laquelle interviendraient, pour certains, l'action de l'acide lactique.

../...

Pour d'autres auteurs (LILLEHEI, POISVERT) il semble qu'il s'agisse d'une action directe sur le sphincter artériolaire précapillaire.

Sans doute est-ce cette action constante et facilement contrôlable qui fit ranger l'hydrocortisone parmi les substances adrénolytiques (et non α lytiques)par certains auteurs bien que l'hypertension adrénalinique et nor-adrénalinique ne soit pas diminuée mais, au contraire, augmentée.

L'augmentation du tonus et de la résistance des parois capillaires n'est plus contestée par personne ; SOMANI en fit une démonstration expérimentale,en 1962, en mettant en évidence l'arrêt de la diffusion de colorants hors de capillaires rendus hyperperméables par le venin de serpent.

Ceci est explicable par l'inhibition de l'effet du complexe antigène-anticorps sur la perméabilité capillaire. L'hydrocortisone bloque la réponse au venin et à l'histamine mais, incomplètement seulement, la réponse à la sérotonine.

4) Les circulations locales

a) Circulation pulmonaire

L'artère et les veines pulmonaires répondent à une structure C, selon LABORIT, ce que confirme KAYSER qui note l'existence de récepteurs α et β selon la terminologie de AHLQUIST .

Il n'y aura donc pas de variations notables de pression en dehors d'une petite augmentation du débit sanguin pulmonaire qui compense la diminution des résistances.

../...

b) Circulation coronaire

Pour l'ensemble des auteurs, il ne semble pas y avoir de modification de la circulation coronaire du coeur sain.

Il existe, par contre, une amélioration incontestable de la vascularisation myocardique après infarctus du myocarde.

Enfin, il semble bien que l'association de stéroïdes et de sels de sodium puisse jouer le rôle d'agent provocateur et entraîner : la thrombose de coronaires déjà sténosées.

L'action bénéfique sur les capillaires myocardiques ne peut pas être discutée ; il en est de même pour l'effet favorable de l'augmentation de la glycémie sur le métabolisme myocardique. Il a été observé la normalisation de certains tracés d'insuffisance coronarienne aiguë .

Rappelons, pour terminer, l'amélioration apportée par l'hydrocortisone dans certains infarctus : la circulation capillaire est favorisée et le syndrome inflammatoire d'accompagnement diminué.

c) Circulation hépatique

Le flux sanguin hépatique est augmenté, ce qui favorise la fonction de détoxification du foie et la glycogénoformation.

d) Circulation rénale

Elle est augmentée, ce qui peut être une des causes de l'accroissement de la filtration glomérulaire.

../...

5) Action globale sur la pression artérielle

Après l'injection de doses peu élevées d'hémisuccinate d'hydrocortisone (1 mg/kg), la pression artérielle varie peu. On note seulement de façon constante, une petite élévation de la pression maximale avec élargissement de la différentielle.

Par contre, à doses moyennes (2 à 5 mg/kg), on constate une petite chute de la pression maximale et une élévation de la minimale.

Il faut utiliser de plus fortes doses (10 à 60 mg/kg) pour voir une petite mais constante élévation tensionnelle avec rétablissement d'une différentielle normale.

Il semble que ce soit cette différence d'effet selon la dose injectée, qui ait rendu difficile l'accord des expérimentateurs. Par contre; l'élévation tensionnelle secondaire, deux heures après l'injection, est incontestée de tous, quelle que soit la dose utilisée.

Il est facile de représenter graphiquement les effets hémodynamiques des glucocorticoïdes à l'aide de schémas simples empruntés à SAMBHI, WEIL et coll. (Figure VII)

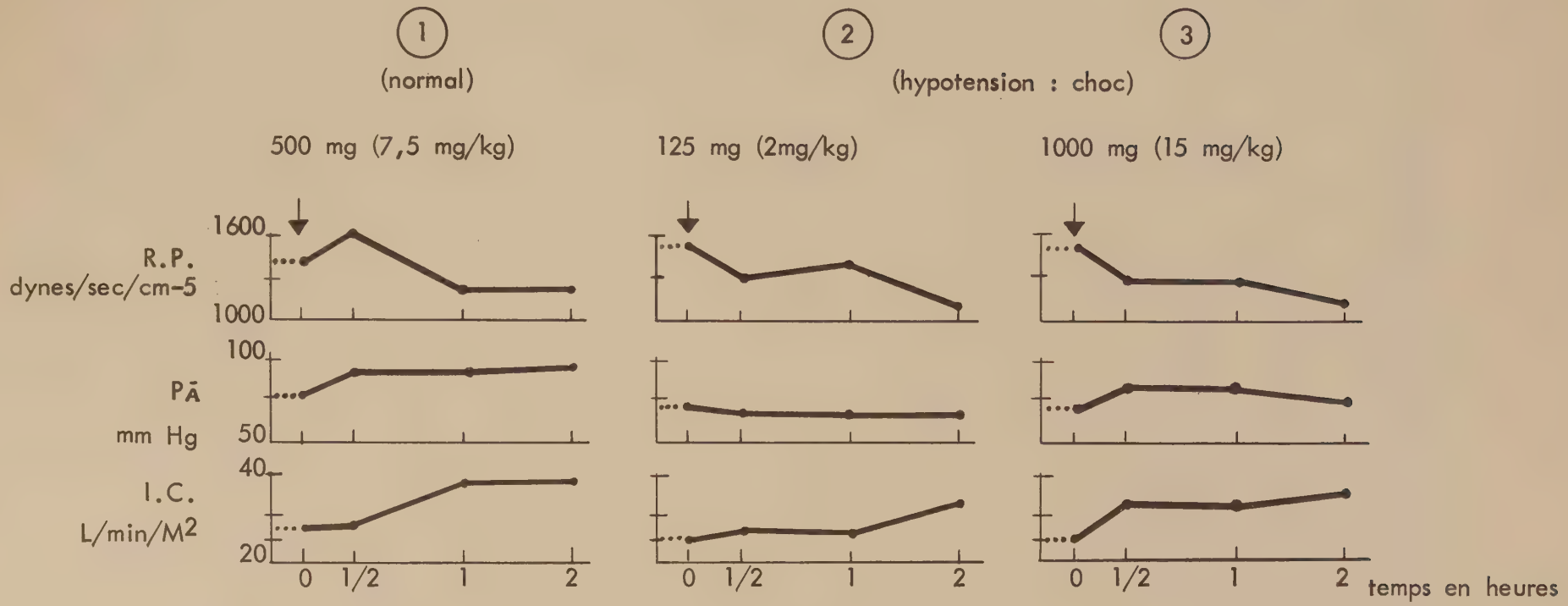
Au total, les actions cardio-vasculaires des glucocorticoïdes ne sont pas sympathomimétiques, puisqu'on observe une diminution des résistances périphériques ; mais il est impossible de classer comme α lytiques des drogues qui favorisent et rétablissent l'action vasculaire de la néosynéphrine et de la noradrénaline.

On peut, toutefois, estimer que l'action de l'hydrocortisone à fortes doses est largement bénéfique par l'abaissement du taux des catécholamines circulantes, par la diminution des

../...

Figure 7 RELATION ENTRE LES EFFETS ET LES DOSES DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE DANS LES ETATS DE CHOC.

Effets hémodynamiques chez l'homme.



Injection d'hydrocortisone (la flèche indique le moment de l'injection) :

résistances périphériques, l'augmentation du retour veineux, du débit cardiaque et du flux sanguin viscéral (en particulier hépato-rénal).

Ce mécanisme est vraisemblablement dû à une action pharmacologique propre, non hormonale, de la drogue, qui ferait appel à un ensemble de processus métaboliques. Ceci expliquerait le succès de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses intraveineuses dans les cas de défaillance circulatoire où la participation surrénalienne n'est pas évidente.

II - DETRESSES CIRCULATOIRES

A - Généralités

La distinction entre le choc et le collapsus est maintenant admise par tous, le terme de collapsus n'impliquant qu'un effondrement de la pression sanguine intravasculaire. Cet effondrement, qu'il soit artériel ou veineux, peut se rencontrer dans des circonstances très différentes : au cours de pertes de connaissance passagères, au cours d'asystolies aiguës de causes variées, par hypovolémie transitoire ou vasoplégie, lors de la reventilation des malades en hypercapnie ou à la phase terminale d'un choc normovolémique quelle que soit son étiologie.

Par contre, lors de la phase compensée du choc normovolémique, la nouvelle répartition de la masse sanguine suffit à maintenir la pression artérielle autour d'une valeur normale. Mais cet état nouveau d'équilibre apparent entraînera le sacrifice de nombreux territoires. La souffrance cellulaire plus ou moins généralisée aboutit à l'arrêt de l'activité puis à la mort des cellules lésées. Cette défaillance circulatoire durable, non spontanément réversible, provoque des lésions cellulaires, tissulaires, aggravées par la défaillance de certains métabolismes.

Ce sont ces lésions et ces perturbations métaboliques, et non le collapsus qui n'est qu'un symptôme, qui entraîneront à une destruction de la fonction circulatoire, aboutissant à un état véritablement irréversible (état de choc irréversible).

L'évolution du syndrome cardio-vasculaire dans le temps vers une aggravation est mieux évoquée par le terme de détresse circulatoire. Il aboutit à l'arrêt circulatoire longtemps évitable par

../...

un traitement convenable. Le choc correspond alors à un syndrome général, cellulaire, tissulaire et métabolique. C'est la faillite des principales fonctions d'équilibre de l'organisme.

B - Le collapsus

1) Rappel physiopathologique

On a l'habitude de désigner sous ce terme, un effondrement de la pression sanguine intra-artérielle. C'est un symptôme dont l'étiologie et la pathogénie polymorphes exigent des thérapeutiques elles-mêmes polymorphes, pathogéniques et non symptomatiques.

L'absence d'ajustement vaso-moteur immédiat est à l'origine de l'hypoxie cérébrale et de la perte de conscience. Le collapsus dû à une hémorragie massive sera traité par transfusion. S'il est dû à une insuffisance cardiaque aiguë, le même traitement entraînerait un oedème aigu du poumon, surtout si la pression veineuse n'est pas surveillée. La reventilation d'un malade hypercapnique diminue la Pa CO_2. La baisse de stimulation des récepteurs chémo-sensibles entraîne la chute du débit cardiaque et une diminution de la sécrétion des catécholamines.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, comme le prouvent les observations cliniques, entraînera une élévation des chiffres tensionnel. Ceci résultant de la "resensibilisation" aux catécholamines encore présentes et d'une amélioration du retour veineux : le débit cardiaque est augmenté. En même temps, son action sur la perméabilité capillaire et l'imperméabilisation des membranes non lésées bloquent les processus d'aggravation habituels.

../...

La simple hypovolémie provoque rapidement l'apparition d'une série de phénomènes secondaires dits compensateurs. Ils peuvent concourir à la guérison ou, au contraire, entraîner l'organisme dans une série de "cercles vicieux" difficiles à rompre. La réaction organique à l'agression est un moyen de défense favorable lorsqu'elle permet de faire disparaître "l'agent agresseur".

2) Conduite thérapeutique

a) Recherche étiologique

Il est difficile en pratique de mesurer le volume sanguin circulant et le débit cardiaque. La mesure de la pression veineuse permet de différencier la baisse de débit cardiaque par hypovolémie ou par chute des résistances périphériques (pression veineuse centrale basse) de la défaillance cardiaque (pression veineuse centrale élevée). La mesure de la pression veineuse permet d'adapter le remplissage vasculaire à l'état de la pompe cardiaque.

L'état veineux périphérique peut nous renseigner : collabées dans l'hypovolémie, les veines sont gonflées en cas de diminution d'éjection systolique, ou normales en cas de diminution des résistances capillaires ; dans ce dernier cas, le pouls est bien frappé et les extrémités sont chaudes. La vasoplégie, l'hypoxie et l'hypercapnie au troisième stade, entraînent aussi un collapsus.

Enfin, il peut être le symptôme d'un choc dont les étiologies diverses seront envisagées plus tard.

b) Traitement

Il consiste essentiellement après correction du facteur étiologique à :

- rétablir si besoin la liberté des voies aériennes

../...

- restaurer la masse sanguine circulante en surveillant la pression veineuse centrale
- conserver une diurèse suffisante, mesurée toutes les heures
- réduire les résistances périphériques lorsqu'elles sont trop élevées
- augmenter le volume d'éjection systolique en fonction du remplissage veineux

L'hémisuccinate d'hydrocortisone possède, nous l'avons vu, ces trois dernières actions ; il trouve donc bien sa place dans le traitement du collapsus.

C - Le choc

1) Rappel physio-pathologique

a) Généralités

La sécrétion hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, la vasoconstriction splanchnique et périphérique font partie de la réponse immédiate de l'organisme à l'agression. Il en résultera une perturbation accentuée de l'homéostasie comme en témoignent l'hyperglycémie, l'acidose, l'hypercoagulabilité, l'hyperamonniémie, l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie. C'est la persistance des réactions à l'agression qui font entrer l'organisme dans le domaine de la pathologie.

Les troubles organiques et fonctionnels intéressent de manière égale les secteurs : circulatoires, extra-cellulaire et intra-cellulaire ; on constate des modifications nucléaires et protoplasmiques.

Ces phénomènes sont indépendants des diverses étiologies : traumatismes, hémorragies, brûlures, septicémies à germes Gram négatif et leurs endotoxines, défaillances cardiaques

../...

(lors de l'infarctus du myocarde par exemple) ou administrations prolongées d'amines pressives (LILLEHEI, LEGRAIN).

b) Mode évolutif

Après le collapsus initial des gros troncs artériels et veineux, il est unanimement admis que le choc évolue en deux étapes : une phase compensée et une phase décompensée réversible, puis irréversible.

- Phase compensée

Grâce aux mécanismes d'adaptation du lit vasculaire, la pression artérielle se maintient normale ou légèrement élevée. L'équilibre circulatoire est assuré par les phénomènes neuro-endocriniens et vaso-moteurs, parmi lesquels nous citerons :

. une réduction du lit vasculaire par vaso-constriction tégumentaire, hépato-spléno-constriction et glomérulo-constriction rénale avec ouverture de shunts artériolo-veinulaires

. une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la fréquence et de l'amplitude contractile

. une excitation du système cortico-diencéphalo-hypothalamo-hypophysaire entraînant une hypersécrétion d'A.C.T.H., de corticoïdes et une stimulation sympatho-adrénergique. L'augmentation d'A.D.H. circulante tend à rétablir la volémie, agissant dans le même sens que l'aldostérone qui entraîne une rétention sodée. Il se produit alors une redistribution de la masse sanguine circulante qui favoriserait, selon une théorie finaliste, l'oxygénation et le maintien du métabolisme des organes nobles (coeur, poumons, cerveau,...)

../...

- Phase décompensée

Quand les réactions compensatrices se prolongent, elles deviennent nocives. La faillite circulatoire est expliquée par des hypothèses physiopathologiques diverses. L'hypervolémie aiguë serait due à une plasmorragie diffuse à travers la membrane capillaire hypoxiée selon MOON, ou au stockage dans le secteur artériolo-capillaro-veineux viscéral dilaté selon SELIGMAN et FINE. SCHORR fait intervenir la "ferritine" sécrétée par le foie hypoxique, qui inactive l'adrénaline et inhibe l'action de la rénine sur la formation d'angiotensine. HARWAY attribue le rôle primitif aux thromboses intra-capillaires au niveau du foie, des poumons, du rein, de l'intestin. LABORIT, enfin, souligne l'importance des déséquilibres électroniques tissulaires.

c) Mécanismes d'évolution vers l'irréversibilité

- Facteur circulatoire et neuro-endocrinien

Cliniquement et expérimentalement, les auteurs reconnaissent comme phénomène primitif une vaso-constriction artériolo-veinulaire stable dans les territoires somatiques (essentiellement cutanés et mésentériques)avec redistribution de la masse sanguine vers des territoires privilégiés. La résistance vasculaire au niveau du foie et la fermeture des sphincters post-sinusoïdaux agissent à la manière d'un véritable barrage, comme en témoigne l'hypertension portale succédant à la contraction splénique. La capillaro-veinoplégie viscérale au niveau du territoire splanchnique entraîne un"stockage" progressif d'une partie de la masse sanguine

../...

circulante. Le "piégeage" continuellement croissant aggrave le collapsus. L'état congestif de tous les organes splanchniques, les suffusions hémorragiques et les zones infarcies de l'intestin, du mésentère, des reins et du foie sont constants chez les malades et les blessés morts de choc ; ils peuvent être reproduits chez l'animal.

L'hypoxie et la souffrance cellulaire semblent à l'origine d'une hypothétique sécrétion de ferritine dont l'action réside en une inactivation de l'adrénaline, De même, l'anoxie hépatique entraîne la formation d'amines vaso-actives endogènes,telles que l'histamine, qui aggravent alors le barrage hépatique.

La diminution du débit circulatoire hépatique, les lésions cellulaires entraînées (nécrose centro-lobulaire) provoquent l'arrêt des principales fonctions métaboliques du foie. L'inhibition des fonctions de détoxication, comme en témoigne l'hyperammoniémie, accompagne l'arrêt de la glycogénèse. L'élévation des amino-acides est due à la réduction de la fonction de désamination. L'élévation du cortisol sanguin persiste par absence de glycuro-conjugaison associée à la diminution de son inactivation enzymatique par les déshydrogénases. Ce fait, lié à l'acidose, diminuerait dans le dernier temps l'action des catécholamines ; ainsi, le "piégeage" splanchnique augmente alors que le barrage hépatique persiste encore ; ceci fait discuter le rôle de l'histamine. Il ne semble pas qu'à ce stade, le cortisol endogène ait une action métabolique valable en raison sans doute de sa liaison complète aux protéines plasmatiques.

../...

Au niveau du rein, la diminution du débit circulatoire entraîne oligurie et anurie. SHEEHAN, lors de vérification immédiate post-mortem, rapporte à une vasoconstriction importante la pâleur parenchymenteuse rénale, tant corticale que médullaire, associée parfois à des zones de nécrose corticale. La faillite de la fonction rénale ne permet plus la correction du déséquilibre ionique et acido-basique.

L'absence d'élimination rénale des ions K^+ explique l'hyperkaliémie progressivement croissante, due à la sortie cellulaire du potassium associé à la dépolarisation membranaire. La rétention d'ion H^+ et d'acide lactique en excès aggrave l'acidémie, comme en témoigne la baisse du pH et de la réserve alcaline. L'acidose tissulaire qui en résulte aggrave le déséquilibre métabolique à l'échelon cellulaire. Ce mécanisme est d'autant plus grave que la compensation ventilatoire est débordée.

Les différentes phases du choc correspondent à des phénomènes précis, observables à l'échelon capillaire. Certains en ont fait la cause même de l'évolution vers l'aggravation et l'irréversibilité. S'il en était ainsi, les thérapeutiques neuroplégiques (dont l'efficacité préventive et curative au premier stade n'est plus contestable) auraient toujours une action bénéfique. Les perturbations et les lésions vasculaires ne sont que la conséquence de désordres métaboliques et intracellulaires.

Lors d'une première phase dite d'anoxie ischémique (LILLEHEI), la vaso-constriction capillaire élevant les

../...

résistances à l'entrée et à la sortie des capillaires, entraîne l'augmentation du débit sanguin dans le shunt artériolo-veinulaire. La circulation tissulaire et les échanges se trouvent alors réduits.

La pression oncotique, supérieure à la pression hydrostatique artériolaire, attirera dans les capillaires l'eau et les petites molécules interstitielles. L'absence d'échange des capillaires vers les tissus prive la cellule de l'oxygène et des substrats nécessaires. Le métabolisme se fait en anaérobiose entraînant une accumulation de déchets de plus en plus acides.

Lors d'une deuxième phase dite d'anoxie de stase congestive, la vaso-constriction artériolaire et veinulaire provoque une accumulation de métabolites acides. En raison de la diminution d'efficacité des catécholamines en milieu acide, il y aura une augmentation de la sécrétion de substances vasopressives.

Finalement, la diminution du tonus artériolaire, plus sensible à l'acidose, permettra au sang d'envahir le lit capillaire. La stase entraînée augmente encore l'arrêt veinulaire. L'excès de pression sur la voie de retour, jointe à l'ouverture des canaux dérivatifs artério-veineux, entraînera finalement une inversion du sens du courant avec veinulisation du sang artériolaire (TISCHENDORF). L'augmentation de la pression hydrostatique et l'hypoxie dans le lit capillaire entraîneront la fuite plasmatique. Le retour veineux baisse progressivement au fur et à mesure que de nombreux territoires entrent en vaso-constriction.

../...

Ce phénomène de stase veineuse est exagéré par le "sludge". Cette "auto-agglutination érythrocytaire intra-artériolaire entraînera la fragmentation du courant globulaire axial et le ralentissement du flux sanguin au niveau de la micro-circulation". (LARCAN)

"La vaso-constriction n'est pas seule en cause puisque l'adrénaline libère de l'histamine en faisant exploser les mastocytes."(LABORIT) "L'augmentation de la viscosité dans les fins capillaires s'associe au ralentissement du flux sanguin." (MERLEN) "L'empilement des globules rouges, leur circulation en file indienne au milieu du courant, la formation de masses compactes, leur conglutination et leur agrégation entraînent l'anoxie." (PIOVELA) "Le phénomène d'écrémage plasmatique s'associe à la diminution du nombre de globules rouges circulants." "Il s'ensuit une décellularisation croissante du plasma qui s'ajoute à l'anémie causale." (AKOUN, GELIN, LARKAN, MERLEN) "Cette anémie périphérique secondaire" diminue le pouvoir oxyphorique du sang (KNISELY) ; l'hypoxie tissulaire provoquera l'altération vasculaire pariétale, facteur déclenchant de la thrombose (facilement observable au niveau du mésentère).

La diffusion des gaz entre tissus et globules rouges, dans les capillaires non thrombosés, est perturbée par les modifications de calibre et de viscosité intra-capillaire. Les globules rouges se présentent de champ ou en agrégats irréguliers.

L'anémie peut devenir si sévère que les capillaires déjà complètement atones se disloquent. L'extravasation plasmatique s'accompagne alors de véritables hémorra-

../...

gies intratissulaires diffuses réduisant encore le volume sanguin. Tout apport de liquide à ce stade ne sera que palliatif à moins qu'un tonus normal artériolaire et veinulaire puisse être restauré. Par microangio cinématographie, MANDACHE a observé des zones étendues d'arrêt circulatoire artériolocapillaire et de microthrombose intravasculaire. Au microscope électronique, il a été possible d'observer les troubles circulatoires extracellulaires et les modifications intranucléaires et protoplasmatiques. Les perturbations jouent à ce niveau un rôle important dans la synthèse des protéines (ribosomes), l'oxydation (mitochrodries) et les échanges métaboliques entravés au niveau du réticulum endoplasmique.

Les perturbations cardiaques viennent s'ajouter à la réduction de la volémie et aux perturbations hémodynamiques.

SHEEHAN relève, dans 85 p.100 des cas, la présence de petites hémorragies sous-endocardiques sur la face gauche du septum ventriculaire à quelques centimètres des valvules aortiques, donc à proximité de la branche gauche du faisceau de HISS . Ceci confirme la notion de lésion organique du coeur au cours du choc.

La diminution du débit cardiaque est due, non seulement aux perturbations hémodynamiques mais, aussi, à une atteinte myocardique propre. La diminution de la vitesse circulatoire et le stockage viscéral d'un volume important de sang a pour effet de réduire le retour veineux au coeur droit.

../...

La diminution de pression intra-auriculaire due à la réplétion incomplète a été mesurée par COURNAND ; il a observé une diminution de 35 ± 5 mm d'eau à 8 ± 3 mm d'eau. En conséquence le débit cardiaque est fortement diminué aux dépens du coeur gauche malgré la tachycardie compensatrice.

La souffrance du myocarde est exprimée par la diminution de la force expulsive du coeur et l'altération des mécanismes compensateurs qui tendent à maintenir une circulation déficiente. Le débit cardiaque est très insuffisant bien avant la phase d'épuisement et le demeure même après rétablissement de la masse sanguine. Ce fait peut être secondaire aux phénomènes électrobiologiques dus à une perturbation hypoxique des échanges ioniques. La dépolarisation membranaire conduit à l'épuisement de la force contractile.

Le rappel de ces différents mécanismes nous permet de comprendre en partie l'évolution du choc. Mais de nombreux points restent obscurs et certaines déductions physiopathologiques n'éclairent pas de façon satisfaisante le primum movens du choc. C'est à l'échelon métabolique, enzymatique, immunologique qu'il faut chercher en attendant de nouvelles données plus précises.

STANLEY, lors d'une expérimentation sur le chien, montre que l'augmentation de la pression portale ainsi que les hémorragies intestinales du choc irréversible ne sont influencées par aucun type de blocage. La surrénalectomie, la ganglioplégie pharmacodynamique (guanétidine ou réserpine) et le curage ganglionnaire coeliaque accélèrent l'évolution vers la mort.

L'influence nocive de blocage β ou α (propanolol et phénoxybenzamine) est minime mais indiscutable.

../...

- Facteur métabolique

La sécrétion de catécholamines semble alors réduite à un phénomène initial. L'évolution secondaire ne procède plus du système sympathico-adrénalique.

Les perturbations métaboliques cellulaires nous permettent de comprendre l'évolution des constantes biologiques, la perturbation des échanges ioniques et le déséquilibre électronique intra et extracellulaire . La baisse du pH témoigne de l'accroissement des ions H^+ et à l'élévation du potentiel d'oxydo-réduction extracellulaire.

La perturbation de l'équilibre entre les deux grandes voies métaboliques Embden-Meyeroff et Krebs, d'une part, voies des pentoses, d'autre part, est la conséquence de l'anoxie cellulaire. Le rôle d'accepteur d'électron de l'oxygène revient, en anaérobie, à l'acide pyruvique. L'acide lactique devient l'aboutissement du métabolisme cellulaire.

Les structures A (névroglie, pace maker et tissus de conduction, fibres lisses intestinales et tissus glandulaires), peu sensibles à l'anoxie, possèdent une voie des pentoses particulièrement développée.Elles ont un pouvoir d'auto-rythmicité. Le produit de déchet de leur métabolisme est l'acide lactique qui ne sera utilisable dans la glycolyse qu'après transoxydation en acide pyruvique ou transformation dans le foie en glycogène (cycle des CORI).

Les structures B (fibres musculaires striées, fibres myocardiques, neurones, fibres lisses de nombreux vaisseaux) très sensibles à l'anoxie, favorisent l'oxyda-

../...

tion active assurant la glycolyse dans le cycle de Embden-Meyeroff et Krebs. Cette voie, essentiellement énergétique, permet à la cellule de libérer travail et chaleur.

Ces deux voies sont généralement associées dans un même organe (myocarde et tissus de conduction, névroglies et neurones) ; elles permettent aux structures B d'utiliser l'acide lactique des structures A sous forme d'acide pyruvique.

Les structures C (fibroblastes, hépatocytes, artères pulmonaires) possèdent les deux voies.

La vaso-constriction prive les cellules du type B de leur approvisionnement normal en oxygène. Cette absence d'oxygène, accepteur d'électron provoquera l'arrêt du fonctionnement normal du cycle tricarboxylique. Le métabolisme des cellules du type B, excité par les catécholamines, sera bloqué au stade de pyruvate. Les cations d'acides faibles, peu dissociés, tels que l'acide carbonique, seront déplacés par les acides plus forts comme en témoignent l'augmentation des acides lactique et pyruvique, étape finale du métabolisme cellulaire. L'accepteur d'électron, en l'absence d'oxygène, devient l'acide pyruvique qui est transformé en acide lactique.

Dans les cellules de type A, le métabolisme aboutit, lui aussi, à l'acide lactique qui ne pourra pas être oxydé en acide pyruvique par abolition de l'activité de la lactique-déshydrogénase. L'hyperlactacidémie est d'autant plus grave que la diminution du débit hépatique et rénal empêche la transformation de l'acide lac-

../...

tique en glycogène et son excrétion. Il en résulte une aggravation de l'acidose.

L'oxydation de l'acide lactique an acide pyruvique s'accompagne d'une réduction de N.A.D. en N.A.D.H_2 qui bloque l'entrée du glucose-6-phosphate dans le cycle d'Embden-Meyeroff, empêchant la formation d'A.T.P.. On conçoit mieux l'importance thérapeutique des oxydants du N.A.D.H_2 en N.A.D. . La formation de N.A.D.P.H_2 entraîne une oxydation de N.A.D., favorise la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique et rétablit le fonctionnement du cycle d'Embden-Meyeroff qui aboutit, lui aussi, à l'acide pyruvique. Les réducteurs de N.A.D.P. diminuent la fonction de la voie des pentoses et favorisent la carboxylation du pyruvate en malate, relançant ainsi le cycle tricarboxylique.

Ce mécanisme semble, lui aussi, à l'origine des perturbations hématologiques. Une perfusion de lactate provoque un "sludge" total des micro-vaisseaux mésentériques pour des concentrations de 100 mg pour 100 ml ainsi qu'une augmentation de la coagulation sanguine par consommation des facteurs présents ; les perturbations du métabolisme protidique n'en permettent pas la resynthèse. Ce phénomène, observé uniquement in vivo, fait intervenir un facteur intermédiaire réticulo-histiocytaire ou hépatique. Le blocage du système réticulo-endothélial entraîne une baisse de l'héparine.

On conçoit que la neuroplégie soit un excellent moyen préventif de la maladie post-agressive car elle limite les libérations de catécholamines et évite l'hyperlactacidémie et la vaso-constriction hépato-rénale.

../...

Cependant, bien qu'elle soit prolongée, la survie n'est pas définitive. Alors que la pression artérielle est normale, que l'anoxie est corrigée, que les principales valeurs sanguines sont restaurées, que l'acidose et l'hyperlactacidémie sont réduites, la situation reste irréversiblement compromise. La mort survient, alors que les principales perturbations semblent avoir été compensées.

En effet, deux autres facteurs vont favoriser l'évolution fatale s'ils ne sont pas corrigés. Il s'agit, d'une part, de la perturbation des réactions immunologiques qui accroissent le risque d'infection endogène, d'autre part, des lésions intracellulaires des membranes lysosomiales.

- Mécanisme infectieux

Les perturbations des réactions immunologiques chez le choqué ne sont plus contestables ; la chute de l'indice bactéricide du sérum a été mise en évidence par DIMITRIU. La potentialisation de la virulence de la flore microbienne saprophyte augmente le risque d'infection endogène ; elle est favorisée par la pénétration, à travers la barrière de la muqueuse détruite, des micro-organismes présents dans la lumière intestinale, le facteur toxibactérien exogène est plus grave dans cet organisme aux défenses diminuées. On conçoit que la gravité de l'infection, souvent masquée, jointe aux facteurs neuro-endocriniens, vasculaires et métaboliques, oriente l'évolution vers l'irréversibilité. La réduction de la synthèse des protéines (gamma-globulines) et de l'acide désoxyribonucléique, nécessaire à la sécrétion du centre diencéphalo-hypophysai-

../...

re et à la désoxycorticostérone, s'accompagne d'une destruction enzymatique des protéines dont l'origine intracellulaire est maintenant bien établie.

- Facteur intracellulaire lysosome

Les lysosomes, découverts en 1955 par DE DUVE, se présentent comme des petites granulations issues de l'appareil de Golgi. La membrane, formée d'une seule rangée de molécules lipoprotéiques, renferme un jeu complet d'enzymes capables de s'attaquer en milieu acide à n'importe quelle substance organique. La trypsine, les glucosidases, les phosphatases, les sulfatases, les lipoïdases, les ribonucléases, les désoxyribonucléases sont capables de dégrader les éléments protidiques, lipidiques et glucidiques, les transforment en acides aminés, glycérol, acides gras ou glucose. Les éléments ainsi produits se dirigent vers les ribosomes où s'effectue la synthèse protidique et vers les mitochondries qui fournissent A.T.P. et énergie en présence de N.A.D.P. Les membranes lysosomiques sont imperméables à l'état normal. L'insuffisance d'apport de glucose, le défaut d'oxygène, la diminution d'énergie seront responsables de la perméabilisation de la membrane. Le pH acide du milieu favorise l'action des protéases normalement enfermées dans les lysosomes.

Nous arrivons alors à la rupture de la membrane, libérant les enzymes digestifs dans les cytoplasmes. Ce phénomène est potentialisé par la diminution du potassium cellulaire. La digestion cellulaire, la dégradation des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques, la destruction des protéines, aboutiront à la nécrose cellulaire. La libération des enzymes dans les espaces extracellulaires entraîne la destruction du cément intercellulaire qui, jointe à

../...

l'atteinte cellulaire, provoque l'extravasion plasmatique. Les hémorragies surviennent par rupture de la paroi capillaire. C'est là le facteur primordial du choc irréversible. Il est évident qu'un traitement à visée uniquement cardio-circulatoire ne peut qu'aggraver un état qu'une thérapeutique à visée métabolique n'est déjà plus capable de redresser.

Seuls, à ce stade, des produits capables d'interdire l'augmentation de la perméabilité des membranes lisosomiales et cellulaires peuvent s'opposer à l'action de ces enzymes. Il semble qu'ils appartiennent à la famille des anti-oxydants ou des réducteurs dont fait partie l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

2) Conduite thérapeutique

a) Recherche étiologique

C'est, avant tout, la recherche étiologique du collapsus initial : hémorragique, traumatique, toxi-infectieux, cardiogénique (infarctus du myocarde, C.E.C.), respiratoire, hémodynamique (embolie pulmonaire), transfusionnel ou anaphylactique. La sécrétion des catécholamines, quelle que soit l'étiologie, conduit à envisager, dans le cadre de la maladie post-agressive, le choc dit "adrénalinique". Il est dû à l'exposition prolongée de l'organisme à l'agression. Les agressions sont variables, parfois évidentes, parfois difficilement décelables ; il n'est pas question de les énumérer ici. Il faut cependant citer l'anesthésie sans protection neuro-végétative au cours de laquelle il existe constamment une hyperadrénalinémie. Elle deviendra facteur de choc chez les malades en mauvais état général, carencés, amaigris, hypotendus, soumis à des interventions majeures : SELYE et MOUNIER-KUHN recommandent une corticothérapie pré et per opératoire .

../...

b) Le traitement

Sans négliger la cause initiale, le traitement doit être polyvalent, à visées respiratoire, circulatoire, métabolique, antitoxique, anti-infectieuse, anti-inflammatoire et cellulaire . Il comprendra :

- A l'échelon ventilatoire, la liberté des voies aériennes, l'oxygénothérapie, au besoin la ventilation artifieielle endotrachéale, permettront de diminuer l'hypoxie et de corriger en partie l'acidose.

- A l'échelon circulatoire, faute de pouvoir assurer mécaniquement la fonction circulatoire de façon simple, il faut se contenter de moyens pharmacodynamiques associés, si besoin, aux transfusions ou aux solutés macromoléculaires pour réduire l'hypovolémie.

  . L'utilisation des vasopresseurs cardiotoniques est de plus en plus abandonnée car ils aggravent les lésions organiques irréversibles malgré une amélioration tensionnelle passagère.

  . Les vasoplégiques, associés au remplissage vasculaire, préviennent l'apparition du choc irréversible mais ne peuvent plus retarder son évolution lorsqu'il est installé.

  . Les sympathomimétiques à effets β prédominants (structure A) ont une action très favorable. Le chlorhydrate d'isopropyl-noradrénaline est actuellement le produit β mimétique le plus pur. Ses propriétés cardiovasculaire semblent ne pas avoir rencontré d'opposition. L'accroissement du débit cardiaque par action directe sur le pace-maker et le tissu de conduction (chronotrope +) et indirecte, grâce à l'amélioration de la circulation coronaire, favorisent le fonctionnement du muscle et le retour veineux.

../...

La levée des verrous capillaires dont témoigne la réduction des résistances périphériques (observable cliniquement sur la circulation cutanée : recoloration et réchauffement), rétablit le retour veineux. Son action sur les gros troncs veineux et la circulation pulmonaire permet la remise en circulation du sang emmagasiné, réalisant une véritable auto-transfusion.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, à dose pharmacologique, potentialise l'action de l'isoprotérénol sur la fonction circulatoire. En effet, sur l'organe pathologique, on constate une augmentation du débit cardiaque associée à une diminution des résistances périphériques (figure VIII) .

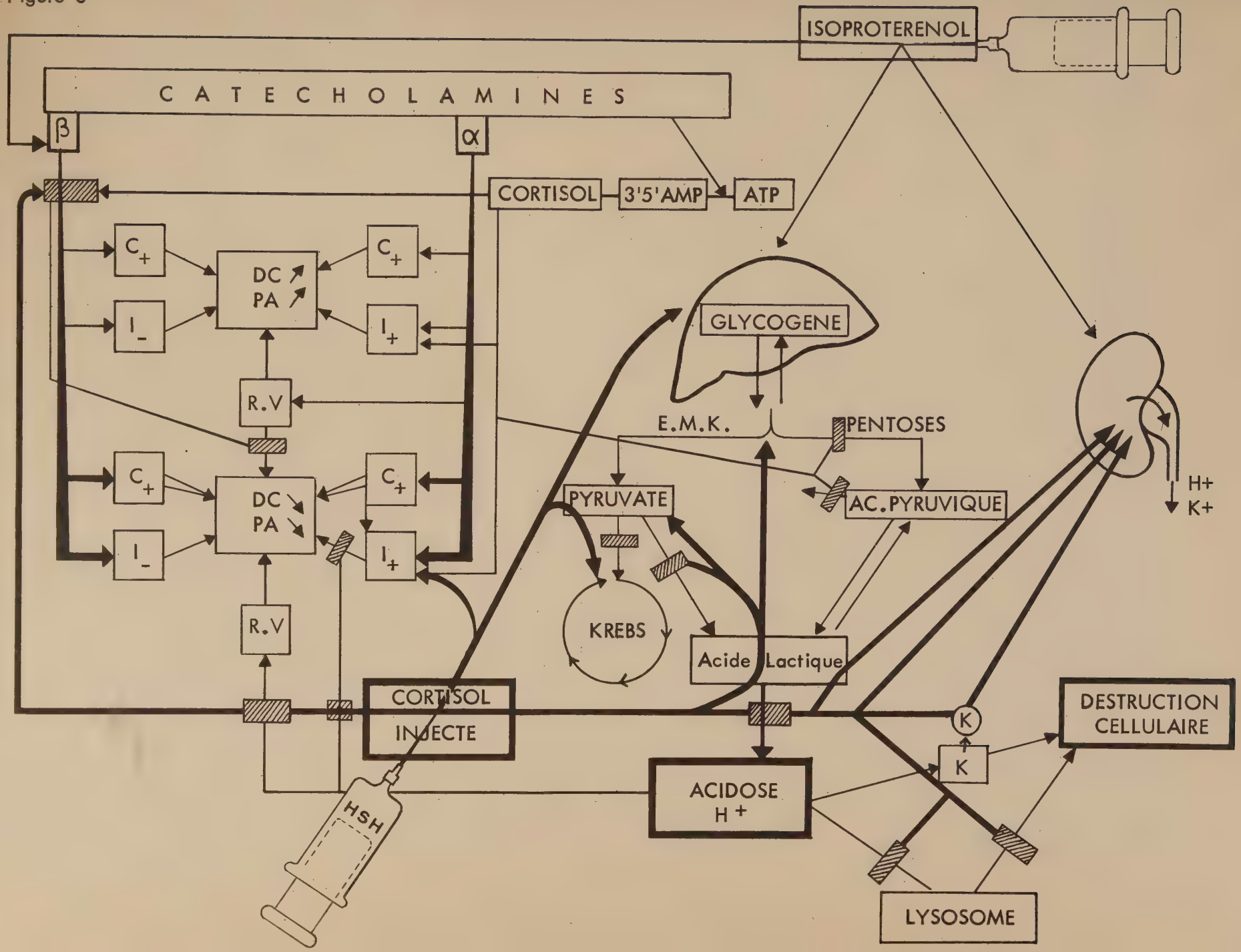
L'intérêt de son action à cet échelon réside surtout dans l'augmentation des débits circulatoires rénaux et hépatiques, jointe à l'élévation de tonus des parois capillaires relâchées. L'imperméabilisation capillaire arrête la fuite plasmatique, donc l'hypovolémie.

- A l'échelon sanguin, la stase puis le sludge et, enfin, les thromboses (lorsque la paroi capillaire est altérée) s'associent à la perturbation des facteurs de coagulation. L'hypercoagulabilité primaire fait place à une diminution de la prothrombine, du fibrinogène et des facteurs V et VIII . Le développement d'un syndrome hémorragique secondaire peut être dû à une protéolyse d'origine lysosomiale ou à une coagulopathie de consommation secondaire, associant hypofibrinémie et thrombopénie.

Sur la phase d'hypercoagulabilité, l'héparinisation, les solutés à charge négative, tels que le dextrane de bas poids moléculaire, semblent être parfaitement efficaces.

../...

Figure 8


ISOPROTERENOL
CATECHOLAMINES
β
α
CORTISOL
3'5'AMP
ATP
C+
I-
DC ↗ PA ↗
I+
R.V
GLYCOGENE
E.M.K.
PENTOSES
DC ↘ PA ↘
PYRUVATE
AC.PYRUVIQUE
H+
K+
KREBS
Acide Lactique
CORTISOL INJECTE
HSH
ACIDOSE H+
K
DESTRUCTION CELLULAIRE
LYSOSOME

L'agrégation érythrocytaire intra-artériolaire peut aussi être inhibée par les solutés glucosés hypertoniques ou prévenue par l'hydergine.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, enfin, par l'élévation du tonus du capillaire et la protection de sa paroi, diminue le risque de thrombose. Certains l'ont associé aux inhibiteurs de "l'effet sludge". Son action reste justifiée par la suite car elle contribue à la correction de l'hypothrombinémie et de l'hypofibrinémie, sans doute par activation de leur formation intra-hépatique. Elle peut être associée à l'administration de vitamine K1 (injectée par une autre voie) ou de P.P.S.B. . Son action sur le lysosome permet l'arrêt du syndrome protéolytique enzymatique. Enfin, elle est à la base du traitement de la défibrination par coagulation intravasculaire car elle corrige/hypofibrinémie et thrombopénie.
partiellement

- A l'échelon métabolique

. Apport énergétique

Il devra être maximal, favorisant le facteur mitochondrial et fournissant l'énergie nécessaire au ribosome pour la synthèse protéique. L'A.T.P. semblait un médicament de choix, hélas, elle est le plus souvent dégradée avant de pouvoir agir.

Les glucides, sous forme de soluté glucosé à 30 p.100 associé à l'insuline, fournissent un apport énergétique immédiatement utilisable.

En favorisant la néoglycogénèse, l'hydrocortisone agit dans le même sens.

../...

. Correction du déséquilibre hydro-électrolytique et du dysfonctionnement rénal

Par augmentation du flux rénal, l'hydrocortisone favorise la reprise de la diurèse et l'élimination des ions H^+ et K^+. Les examens biologiques guideront qualitativement et quantitativement l'apportt électrolytique. La relance de la fonction rénale peut nécessiter un test prudent au mannitol à 10 p.100 .

. Correction du déséquilibre acido-basique

Le tri-hydroxyméthyl-amino-méthane (THAM) en solution 0,3 M (36 g p.1000), substance tampon introduit en thérapeutique par NAHAS en 1959, corrige l'acidose. Son action métabolique semble entrer en faveur d'une augmentation de glycogénèse associée à une diminution de la glycogénolyse. L'apport de glucose concomitant sera indispensable.

Le bicarbonate de sodium en solution à 14 p.1000 permet de corriger l'acidose et l'hyponatrémie.

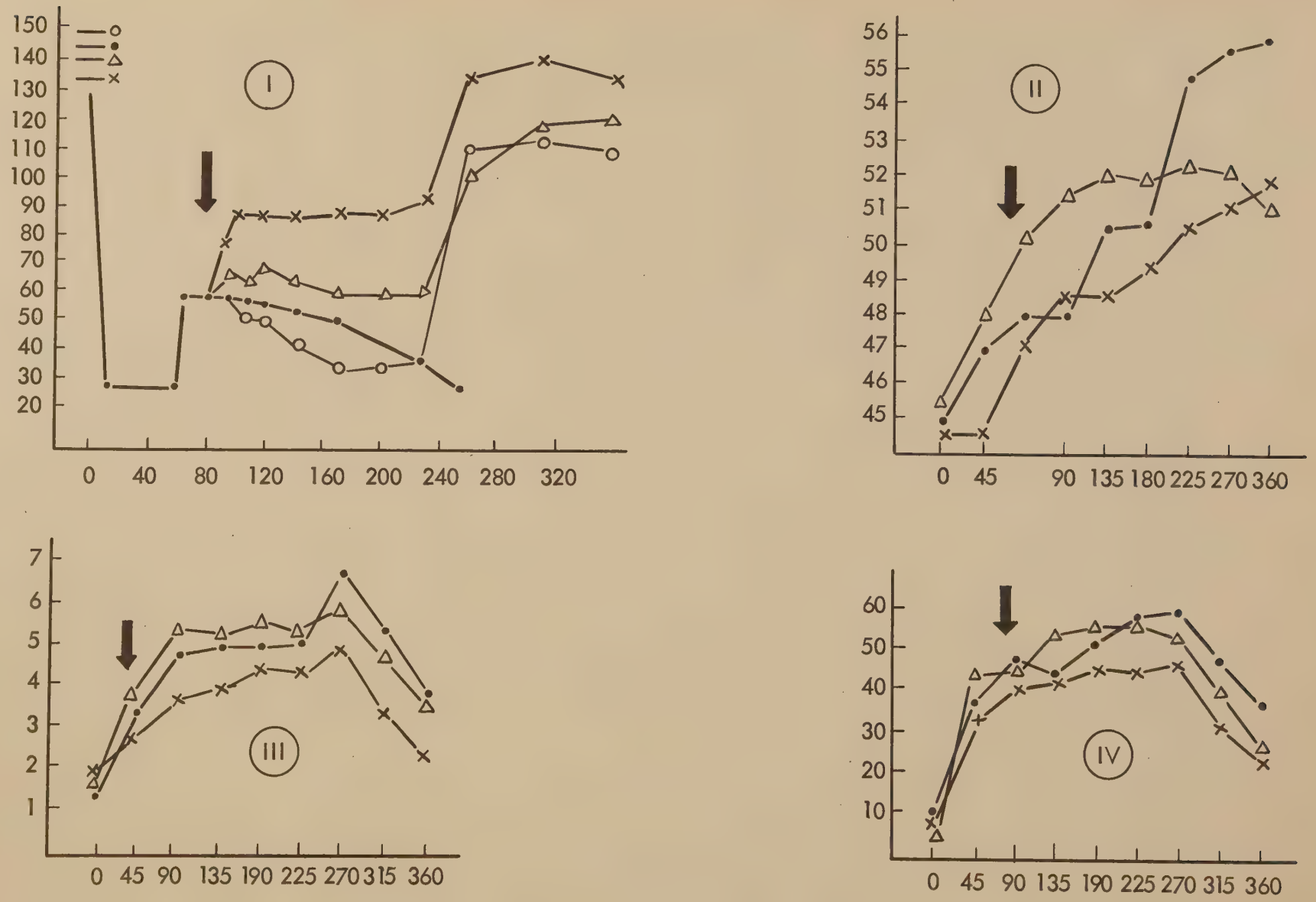
Le lactate de sodium en solution à 112 g p.1000 est évidemment contre-indiqué .

. Action thérapeutique corrigeant le dysfonctionnement des grandes voies métaboliques

Nous avons vu que ces phénomènes aboutissaient à l'hyperlactacidémie. L'hémisuccinate d'hydrocortisone,comme tous les réducteurs de N.A.D.P., favorisera son utilisation après transformation en acide pyruvique. Ces phénomènes, liés à la transformation de lactate en glycogène par le foie et à son élimination rénale, due au rétablissement de la circulation hépato-rénale, permettent de réduire l'hyperlactacidémie (figure IX) .

../...

Figure 9 ÉVOLUTION DES VALEURS DE LA PRESSION ARTERIELLE, DE L'HEMATOCRITE, ET DES CONCENTRATIONS SANGUINES EN PYRUVATE ET EN LACTATE AU COURS DU CHOC ENDOXINIQUE d'après Sandor NAGY



I. Valeur de la pression artérielle.
II. Valeur de l'hématocrite.
III. Concentration sanguine en pyruvate.
IV. Concentration sanguine en lactate.

•—•— Groupe non traité
×—×— Groupe traité avec 30 mg par kg
△—△— Groupe traité avec 15 mg par kg
○—○— Groupe traité avec 3 mg par kg

Ces actions seront plus rapides en présence de glucose sous forme de sérum glucosé à 30 p.1000 . Le pyruvate fournira du glycogène après transformation en glucose-6-phosphate, accompagné d'une oxydation de N.A.D.H_2. Enfin, il peut alimenter le cycle de Krebs (Figure X).

- A l'échelon cellulaire

C'est par l'intermédiaire de la membrane cellulaire et lysosomiale que l'hémisuccinate d'hydrocortisone évite la destruction des cellules voisines par les enzymes libérés. Elle évite ou corrige les destructions cellulaires étendues, en particulier capillaires, et favorise la reconstitution du cément intercellulaire et la synthèse de l'A.R.N.

En évitant la nécrose cellulaire, elle empêche ou corrige des perturbations considérées jusqu'à maintenant comme irréversibles (telles hémorragies capillaires, coagulopathies secondaires, hémorragie viscérale). C'est à cet échelon que se situe le recul de l'irréversibilité du choc.

- A l'échelon du système nerveux

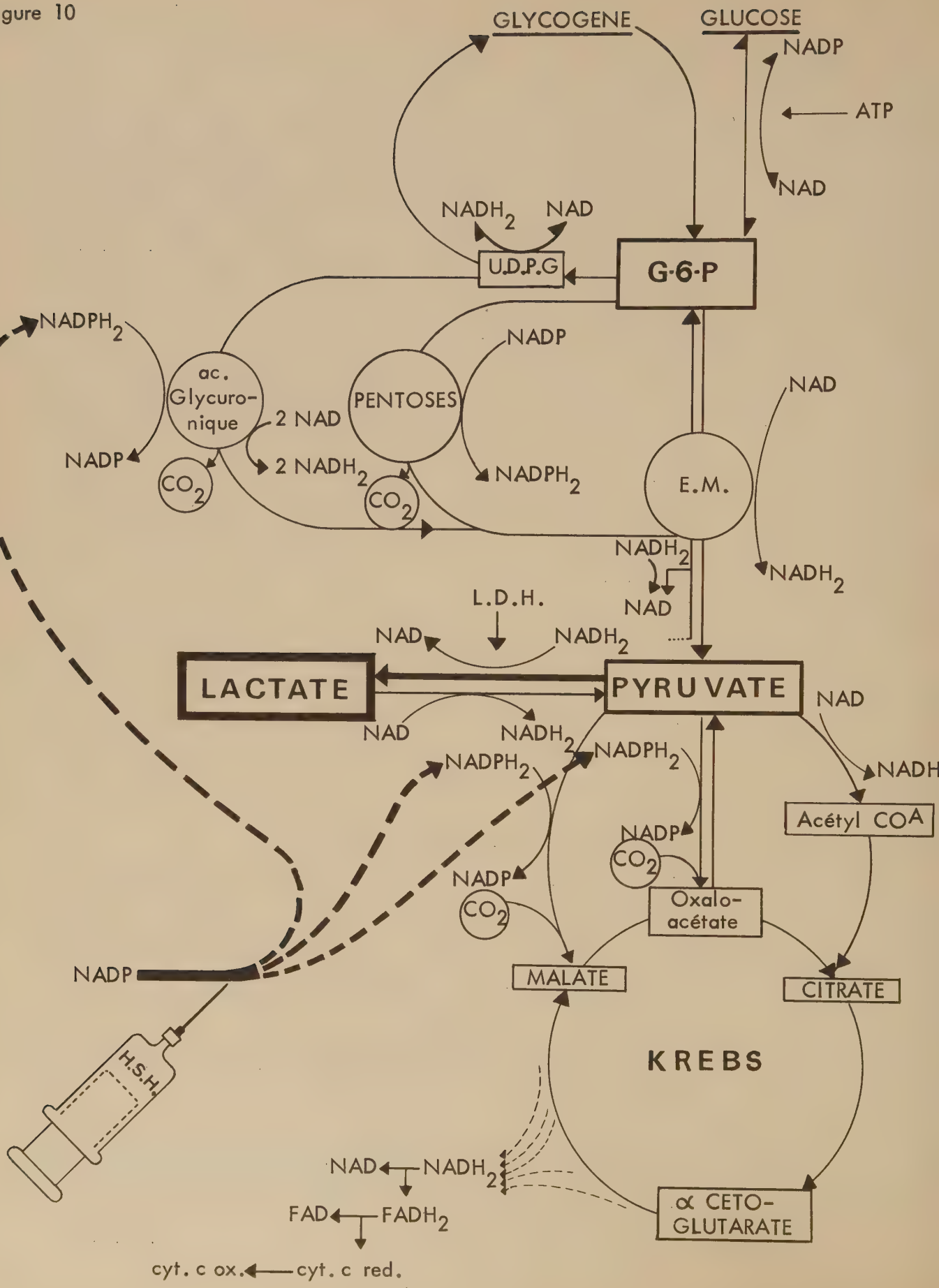
L'hémisuccinate d'hydrocortisone diminue l'oedème intracellulaire cérébral et augmente l'excitabilité corticale. Ces phénomènes sont favorables au maintien de la vie de relation et au fonctionnement neuro-endocrinien hypothalamique et diencéphalique.

- A l'échelon des phénomènes toxi-infectieux et inflammatoires

L'antibiothérapie polyvalente, active sur les Gram + et Gram - sera remplacée le plus tôt possible par une antibiothérapie spécifique.

../...

Figure 10


GLYCOGENE
GLUCOSE
NADP
ATP
NAD
NADH2
NAD
U.D.P.G
G-6-P
NADPH2
ac. Glycuro-nique
2 NAD
2 NADH2
PENTOSES
NADP
NADPH2
E.M.
NAD
NADP
CO2
CO2
NADH2
NADH2
NAD
L.D.H.
NAD
NADH2
LACTATE
PYRUVATE
NAD
NAD
NADH2
NADPH2
NADPH2
NADH
Acétyl COA
NADP
CO2
NADP
CO2
Oxalo-acétate
NADP
MALATE
CITRATE
KREBS
H.S.H.
NAD
NADH2
FAD
FADH2
α CETO-GLUTARATE
cyt. c ox.
cyt. c red.

Sous couverture antibactérienne, le rôle néfaste de l'hydrocortisone sur les substances tissulaires antibactériennes devient mineur. Les composés bactéricides du sérum et les opsonines ne sont pas modifiés. La phagocytose par le système réticulo-endothélial n'est pas inhibée. Les polynucléaires sont plus nombreux. L'inhibition de l'effet du complexe antigène-anticorps sur la perméabilité capillaire est bénéfique. Enfin, son activité anti-inflammatoire permet l'accès des antibiotiques jusqu'aux micro-organismes qui échapperaient à leur action.

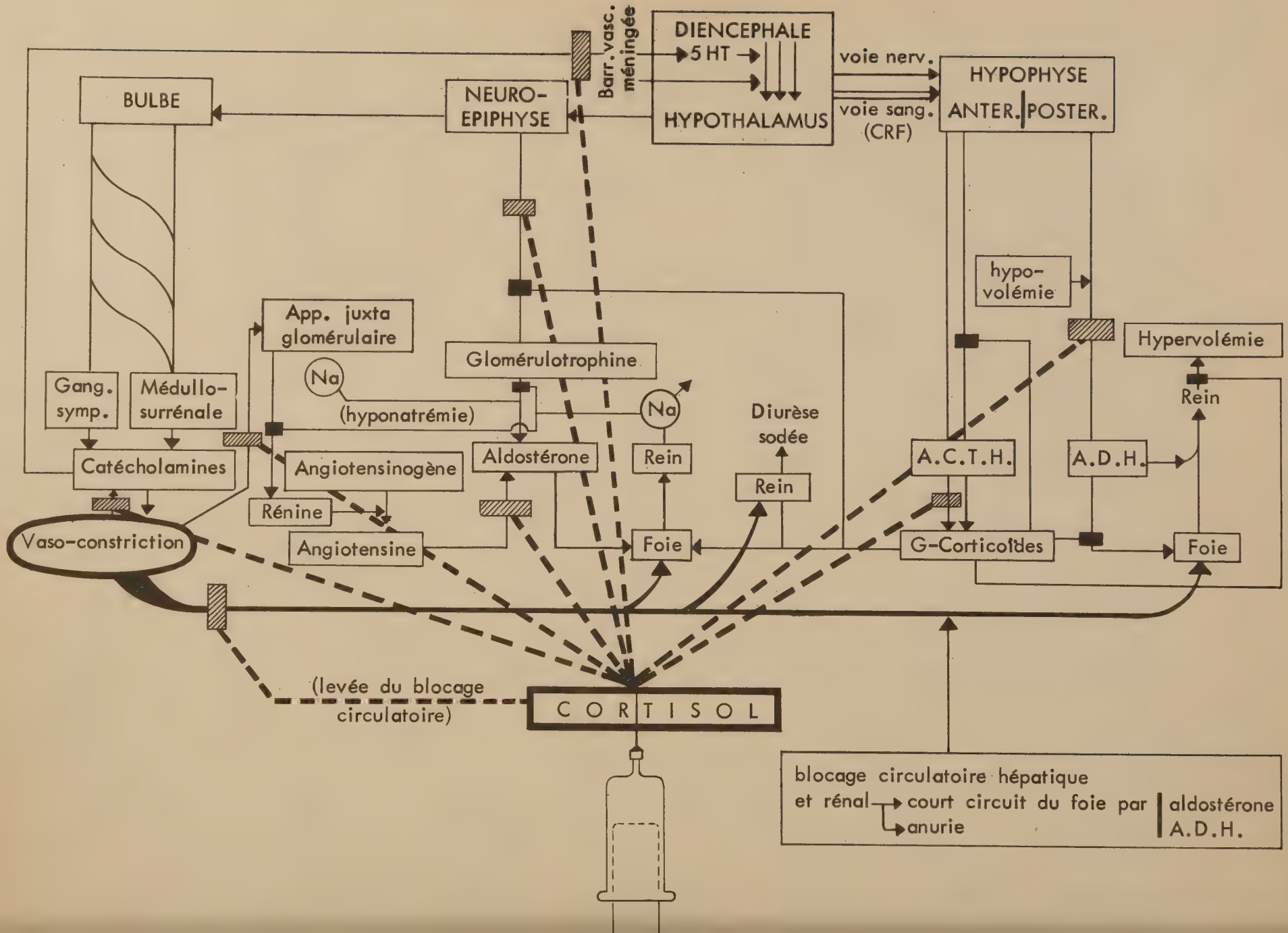
- A l'échelon des troubles liés à l'histamine

Les catécholamines entraînent la libération de l'histamine, en particulier au niveau du foie, aggravant d'abord, entretenant ensuite, la constriction tenace des sphincters post-sinusoïdaux. En inhibant sa formation dans les mastocytes et en augmentant la résistance des cellules non "agressées", l'hémisuccinate d'hydrocortisone s'oppose à l'action néfaste de l'histamine à l'échelon circulatoire, métabolique et cellulaire.

Au total, les corticostéroïdes hydroxylés en 11, 17 et 21, à dose pharmacologique, ont une action pharmacodynamique propre à chaque échelon des perturbations organiques du choc confirmé. Ils sont capables de corriger seuls certains phénomènes néfastes et possèdent sur les autres facteurs une action synergique, complémentaire ou potentialisatrice des thérapeutiques symptomatiques. (figures VIII et XI)

../...

Figure 11


DIENCEPHALE
5 HT
Barr. vasc. méningée
voie nerv.
voie sang. (CRF)
HYPOPHYSE
ANTER. | POSTER.
HYPOTHALAMUS
NEURO-EPIPHYSE
BULBE
hypo-volémie
Hypervolémie
Rein
App. juxta glomérulaire
Glomérulotrophine
Na
(hyponatrémie)
Na
Diurèse sodée
Gang. symp.
Médullo-surrénale
Catécholamines
Angiotensinogène
Aldostérone
Rein
Rein
A.C.T.H.
A.D.H.
Rénine
Vaso-constriction
Angiotensine
Foie
G-Corticoïdes
Foie
(levée du blocage circulatoire)
CORTISOL
blocage circulatoire hépatique
et rénal → court circuit du foie par | aldostérone
→ anurie | A.D.H.

D - L'inefficacité circulatoire

L'arrêt cardiaque, la fibrillation ou l'inefficacité, quelle qu'en soit l'étiologie, impose la mise en oeuvre de gestes immédiats.

La ventilation et la circulation doivent être assurées artificiellement . On évite ainsi l'aggravation des troubles liés à l'anoxie ventilatoire et circulatoire.

Le traitement devra corriger la cause primaire (quand elle est retrouvée) et les conséquences métaboliques de l'anoxie et de l'acidose. On se retrouve alors fréquemment devant un grave état de choc.

Citons la publication, datant de 1964, concernant le traitement d'un arrêt cardiaque par intoxication au cyanure de K . Le massage cardiaque externe, la ventilation artificielle en oxygène pur après intubation et l'injection intracardiaque,répétée à deux reprises, de 150 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, a permis la reprise des battements cardiaques. Le nitrate de sodium fut associé à la réanimation liquidienne. Le malade était conscient quatre heures après.

E - Conclusion

BURNS et CONOLLY utilisent, dès 1959, les corticoïdes à forte dose, avec succès, dans le choc hémorragique.

MILLER (1961), SPINCK, VECK et WEIL admettent leurs effets bénéfiques dans le choc endotoxinique ; enfin, LILLEHEI, en 1964, recherche la raison de l'amélioration cardiovasculaire obtenue dans l'état de choc, quelle que soit son étiologie, par des fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

../...

WEIL, en 1962, apporte un argument incontestable en traitant le choc dû à l'injection mortelle de toxine d'Escherichia Coli, chez la souris, le rat et le chien, par la seule administration de doses croissantes de corticoïdes. L'absence de survivants dans le lot d'animaux n'ayant pas reçu de corticoïdes contraste avec les 40 p.100, après administration de 3,75 mg/kg de phosphate de prednisolone. L'augmentation des doses s'accompagne d'une augmentation de 50 p.100 de survie pour l'injection de 7,50 mg/kg, de 85 p.100 pour des doses de 15 à 60 mg/kg. Enfin, tous les animaux ont survécus après l'injection de 120 mg/kg. (figure XII)

NOVELLI, chez l'animal en choc irréversible, montre une augmentation de 75 p.100 de l'hémodynamique du territoire de l'artère mésentérique supérieure par le seul traitement cortisonique, à des doses minimales de 30 mg/kg.

Il semble raisonnable d'en déduire que l'action pharmacodynamique propre de l'hémisuccinate d'hydrocortisone devient bénéfique aux doses supérieures à 10 mg/kg lors de la première injection.

En effet, SANDOR NAGY, lors du choc hémorragique, ne constate aucune action pour des doses de 1,5 à 5 mg/kg ; les résultats lui paraissent discutables entre 7,5 et 10 mg/kg, mais favorables audessus de 15 mg/kg .

MAX WEIL, lors d'une statistique portant sur 169 malades en état de choc d'origine endotoxinique, retrouve, après les avoir répartis en 4 groupes :

- 8 p.100 de survie avec les vasopresseurs associés ou non aux corticoïdes
- 15 p.100 de survie avec 300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone
- 45 p.100 de survie avec 500 mg et plus

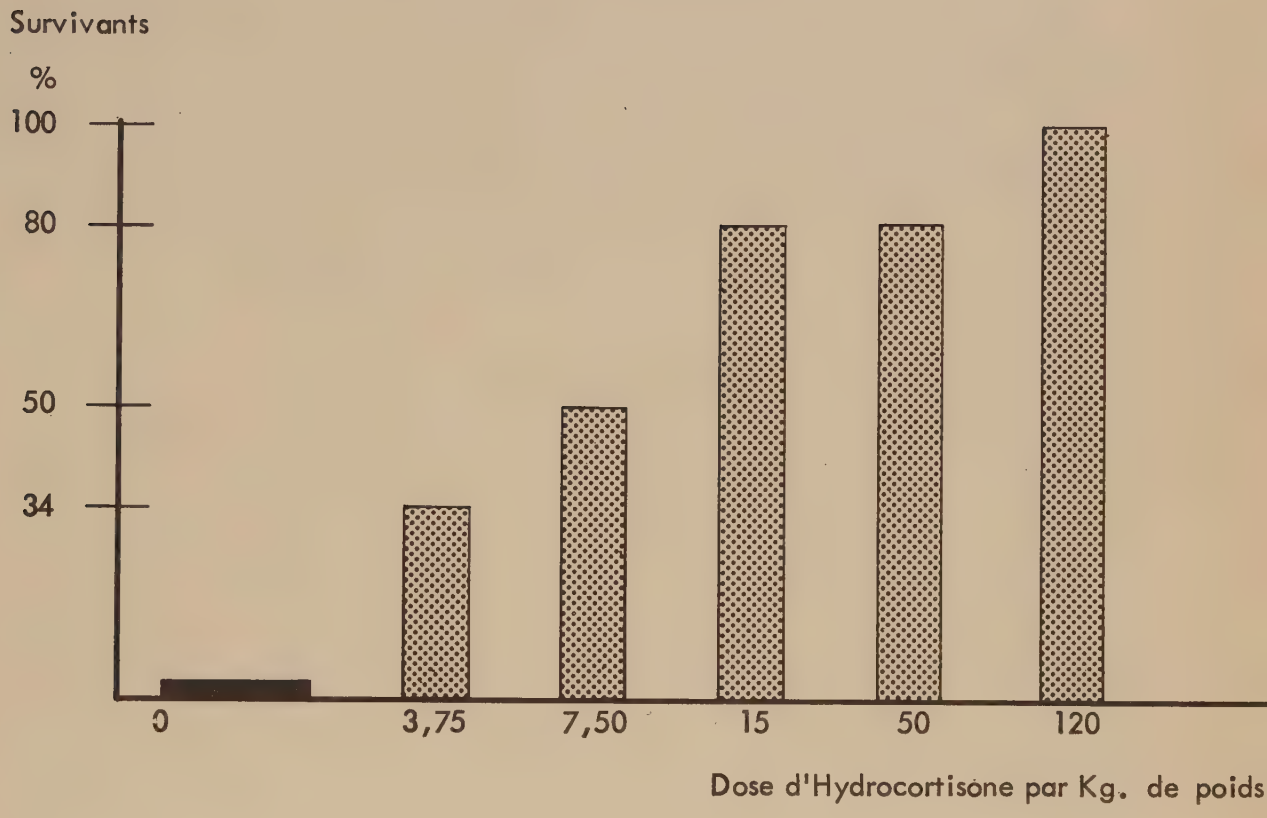
../...

Figure 12

.../..

RELATION ENTRE LES EFFETS ET LES DOSES DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE DANS LES ETATS DE CHOC.

Expérimentation chez les animaux



Constatation chez l'homme

	Survivants	
	Nombre total	Pourcentage
1. Sans hydrocortisone	14/84	17%
2. Hydrocortisone : moins de 300 mg	8/55	15%
3. Hydrocortisone : entre 300 & 1000 mg	13/30	43%
4. Hydrocortisone : plus de 1000 mg	8/12	60%

NOVELLI, chez l'homme, sans aucun incident, utilise l'hémisuccinate d'hydrocortisone à des doses variant entre 30 et 60 mg/kg ; l'injection initiale est, en moyenne, de 2 g . La puissance de son action, en accord avec la possibilité d'utilisation clinique, semble en faire un élément de choix du traitement des détresses circulatoires (M.POISVERT), à des doses égales ou supérieures à 15 mg/kg de poids. Elle ne dispense,ni du traitement étiologique, ni de la correction des déséquilibres entraînés par la faillite des moyens de défense de l'organisme en détresse.

III - ATTEINTES CARDIAQUES AIGUS

L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sur la fibre du muscle cardiaque, d'une part, sur le pace-maker et le système de conduction, d'autre part, le fait utiliser dans de nombreuses affections cardiaques aiguës, d'origine vasculaire, inflammatoire ou métabolique, par épuisement cellulaire.

A - L'infarctus du myocarde

La fatigue, "le stress", l'agression, quelle qu'en soit l'étiologie, sont facteurs d'insuffisance coronaire aiguë . Chez les hypertendus, les diabétiques, les malades athéromateux et, bien entendu, les angineux organiques porteurs ou non de séquelles d'infarctus (cette énumération n'est pas limitative), on ne retrouve généralement pas de facteur déclenchant. L'ischémie s'aggrave brutalement ou progressivement, la douleur ne cède pas spontanément aux dérivés nitrés ; la pression artérielle est normale ou abaissée ; l'électrocardiogramme confirme le diagnostic et permet la localisation .

A l'ischémie succède la nécrose. Autour, des phénomènes inflammatoires périlésionnels aggravent la fonction musculaire ou viennent gêner la conduction. L'anémie, l'hypotension, le collapsus ou un choc endotoxinique seront parfois retrouvés comme les facteurs déclenchants. En per et post-opératoire, le risque est certain. C'est dire l'importance de l'examen clinique, radiologique et électrocardiographique pré-opératoire.

La chute tensionnelle per-opératoire, l'hypoxie d'un malade non ventilé, l'hémorragie mal compensée ou le changement de position trop brutal, peuvent en être la cause.

../...

Si la défaillance cardiaque se produit alors, le diagnostic peut en être difficile ; il faut y penser. L'apparition de troubles du rythme doit, par contre, immédiatement l'évoquer.

En post-opératoire, l'hémorragie, l'encombrement pulmonaire, l'embolie pulmonaire, l'atélectasie, les déséquilibres hydro-électrolytiques,... peuvent aussi déclencher brutalement l'ischémie myocardique, d'autant plus grave qu'elle survient sur un terrain dont la résistance est diminuée par l'intervention.

Les coronarodilatateurs, une oxygénothérapie suffisante, une protection neuro-végétative per-opératoire, voire des corticoïdes, auraient pu l'éviter... peut-être...

La thérapeutique après le traitement de la cause, si on la retrouve, est bien codifiée. Elle comporte l'administration d'héparine, l'oxygénothérapie, les vasodilatateurs, les analgésiques, si besoin, et l'apport de glucose associé à l'insuline et au potassium (DU CAILAR, HUGUENARD, LARCAN) . Les complications demandent un traitement spécifique, en particulier le choc qui est responsable du tiers de la mortalité (ENRICOT, PERRET). Le syndrome et ses complications seront améliorés par la corticothérapie. L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone, à condition d'utiliser les doses allant de 5 à 60 mg/kg, est justifiée par ses actions :

- sur le métabolisme cellulaire et les échanges membranaires
- sur l'irrigation de la fibre musculaire
- sur le travail cardiaque qu'il facilite en abaissant les résistances périphériques
- sur le syndrome inflammatoire péri-lésionnel
- sur la limitation de la nécrose
- enfin, par son action anti-immunitaire non spécifique dans une maladie où on a parfois retrouvé des auto-anticorps

Le tableau clinique du choc cardiogénique est le tableau de tout état de choc. La chute du débit cardiaque s'associe à une réponse périphérique dépassée. La décharge de catécholamines aggrave l'insuffisance de perfusion tissulaire, l'hypoxie, l'acidose, contribuant à maintenir le choc et favorisant les troubles du rythme.

On conçoit le danger d'un "remplissage" aveugle en l'absence de mesure de la pression veineuse (DU CAILAR, SUTZER, MOTTE).

L'isoprotérénol, l'A.T.P., les solutés glucosés à 30 p.100 avec de l'insuline, l'asparte de magnésium et de potassium sont couramment employés. Les amines tampons corrigent l'acidose. L'hypoxémie nécessite l'oxygénothérapie, parfois la ventilation artificielle, enfin, maintenant, l'oxygénothérapie hyperbare (CARA, GRANDJEAN, POISVERT, YACOUB, ZALTZMAN) associé, parfois, à la ventilation artificielle en caisson (CARA, FLICOTEAUX, POISVERT).

Les glucosides tonicardiaques ne seront indiqués qu'en l'absence de sels de calcium. L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone est, là encore, bénéfique.

B - Les troubles du rythme

Parfois, leur étiologie est évidente : leur apparition per-opératoire évoque immédiatement l'infarctus ; mais d'autres étiologies sont possibles qu'il faudra éliminer : hypertension, hypothermie, halogénés tel que l'halotane, ce "super-chloroforme" (F.JACQUIN)...

La chirurgie du septum ventriculaire est une étiologie évidente.

L'infarctus reste, cependant, leur principal facteur étiologique. En effet, les troubles du rythme sont retrouvés dans 46 p.100 des infarctus selon REYMOND. Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire surviennent surtout dans les localisations postérieures dont l'évidence électrique n'est pas constante.

../...

La thérapeutique cortisonique est indiscutée dans les troubles du rythme dus aux infarctus récents ou anciens (FIERE, GRIFFITH, GRIVAUX). Elle doit être massive et il n'est pas exclu qu'elle puisse agir, comme quelques observations personnelles semblent le suggérer, sur des troubles du rythme se manifestant en l'absence de signes cliniques et électriques d'infarctus récent ou ancien, mais peut-être s'agit-il de manifestation due à "un infarctus infra-clinique" (GALLAVARDIN, LOWN) ?

C - L'inefficacité cardiaque

Le "monitoring" permet de les détecter tôt ; le traitement, plus précoce, sera plusefficace.

Outre la défibrillation d'une fibrillation ventriculaire, le bloc auriculo-ventriculaire fait recourir à la stimulation électrique.

D - Perturbations du métabolisme cellulaire

Les observations sont essentiellement pédiatriques ; elles concernent l'épuisement cellulaire myocardique dont l'assourdissement des bruits du coeur d'un nourrisson pourrait être la fidèle traduction clinique ; on peut le rencontrer dans diverses circonstances :

- exsanguino-transfusion pour incompatibilité foeto-maternelle
- acte opératoire prolongé
- toxicose (où la cellule cardiaque n'est certes pas seule en cause)

L'intérêt de l'hémisuccinate d'hydrocortisone associé aux sels de calcium est ici évident .

../...

Au total, qu'il s'agisse de souffrance métabolique cellulaire ou organique, le traitement des quelques états cardiovasculaires aigus qui sont ceux observés le plus souvent, tant en réanimation qu'en anesthésie, bénéficient de l'action symptomatique de l'hydrocortisone. Les inconvénients passent alors au second plan devant les actions cellulaires et métaboliques qui favorisent l'action du traitement étiologique ou complètent le traitement symptomatique.

../...

C H A P I T R E V

HYDROCORTISONE ET GLANDES ENDOCRINES

I - ACTION DE L'HYDROCORTISONE SUR LES PRINCIPALES STRUCTURES NEURO-ENDOCRINIENNES

A - Hydrocortisone et complexe neuro-épiphysaire

L'administration de forte dose d'hydrocortisone, par son action minéralocorticoïde immédiate, provoque une réabsorption de sodium puis d'eau par le tube distal du néphron. Cette hypervolémie transitoire agit sur les volo-récepteurs striaux droits. Elle détermine, par l'intermédiaire du pneumo-gastrique, une diminution de la sécrétion de glomérulotrophine épiphysaire. La conséquence en sera une diminution modérée et transitoire de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale.

B - Hydrocortisone et axe diencéphalo-hypothalamo-post-hypophysaire

L'injection de forte dose d'hydrocortisone par la réabsorption de sodium et d'eau au niveau du tubule rénal, crée une hypervolémie transitoire, agissant sur les tenso-récepteurs atriaux gauches. Ce stimulus parvient, par l'intermédiaire du pneumo-gastrique, au complexe diencéphalo-hypophysaire provoquant une diminution de la sécrétion d'hormone antidiurétique post-hypophysaire. Les variations du rapport sodium-potassium agissent sur les osmo-récepteurs diencéphaliques qui induisent le mécanisme correcteur.

Les corticoïdes favorisent la destruction de l'hormone antidiurétique au niveau du foie et en diminuent la synthèse.

../...

C - Hydrocortisone et ante-hypophyse

1) Action sur l'A.C.T.H.

Il est actuellement permis de penser que la sécrétion d'A.C.T.H. dépend de deux facteurs :

- d'une part, du taux de glucocorticoïdes qui agissent par un mécanisme de feedback négatif
- d'autre part, d'un facteur extra-pituitaire appelé"corticotropin releasing factor" (C.R.F.) dont la sécrétion est sous la dépendance de nombreux centres nerveux agissant en corrélation avec les centres hypothalamiques. Son transport s'effectue par un système porte entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse (décrit par POPA).

L'inhibition de la libération d'A.C.T.H. est le fait de tous les corticostéroïdes naturels et de leurs analogues synthétiques, donnés à dose suffisante. Par rapport à l'activité inhibitrice du cortisol, la prednisolone a un effet inhibiteur trois fois plus grand, la triamcinolone et la méthylprednisolone cinq fois plus, enfin, la dexaméthasone a un effet suppresseur vingt-cinq à trente fois plus puissant (4 mg de dexaméthasone correspondent à 120 mg de cortisol).

Pourtant, lors de l'agression, il a été constaté que l'augmentation de sécrétion d'A.C.T.H. est indépendante du taux de cortisol. Des doses considérables d'hydrocortisone atteignant 10 à 15 mg/kg préviennent seules l'augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H.

Il convient donc de noter que la sécrétion d'A.C.T.H. est ainsi sous la dépendance de facteurs neurologiques et de médiateurs chimiques composant leur réponse finale sous forme de C.R.F..

../...

Le rôle de l'hypothalamus est, dans cette sécrétion, prouvé par des expériences de lésion, de stimulation électrique, d'implantation et par administration de substances chimiques sous forme cristalline ou liquide (stéroïde ou médiateurs chimiques tels que l'adrénaline). Cette mise en jeu nerveuse de la sécrétion d'A.C.T.H. semble dépendre de plusieurs niveaux différents :

- la sécrétion rythmique de l'A.C.T.H. dépend, chez l'homme, du lobe temporal et de l'aire prétectale du cerveau moyen
- la sécrétion après traumatisme nécessite une liaison nerveuse directe ascendante jusqu'à l'hypothalamus par la partie dorsale du mésencéphale
- par contre, l'éther aurait une action directe sur la libération du C.R.F. et provoquerait ainsi la libération d'A.C.T.H. puis de cortisol et de catécholamine . L'action finale est identique à celle de toute agression.

Au total,la sécrétion d'A.C.T.H. lors du stress et la sécrétion rythmique d'A.C.T.H. ne dépendent donc pas du taux de cortisol plasmatique.

Ceci nous amène à discuter un point sur lequel les controverses ne sont pas éteintes : la suppression de la fonction hypophyso-surrénale durant un traitement prolongé par le cortisol à des doses physiologiques.

Après la réalisation d'un Cushing thérapeutique, LIDDLE et son équipe ont dosé les 17-OH-corticostéroïdes et l'A.C.T.H. plasmatiques :

. le premier mois après sevrage les 17-OH-corticostéroïdes plasmatiques et urinaires sont au-dessous de la normale ; la réponse à l'A.C.T.H. exogène est diminuée et le taux d'A.C.T.H. est relativement bas

../...

- du 2ème au 5ème mois, l'A.C.T.H. plasmatique revient à la normale ; le taux des 17-OH-corticostéroïdes et la réponse à l'A.C.T.H. exogène restent inférieurs à la normale
- du 6ème au 9ème mois, l'A.C.T.H. plasmatique est supérieur à la normale, les 17-OH-corticostéroïdes reviennent à la normale
- le 9ème mois, fonction hypophyso-surrénale normale

Mais il a fallu réaliser un véritable Cushing thérapeutique par des doses prolongées.

HOLUB a mesuré la concentration hypophysaire en A.C.T.H. chez cinq malades décédés et ayant reçu des corticoïdes jusqu'à leur mort : la concentration d'A.C.T.H. semble inversement proportionnelle à la dose totale de corticoïdes injectés.

L'A.C.T.H., par contre, semblerait (pour AMATRUDA et BOUDY) entraîner toujours une hyporéactivité hypophysaire lorsqu'elle est associée au traitement cortisolique. Il semble souhaitable de n'utiliser l'A.C.T.H. quà la fin du traitement cortisolique.

De toute façon, cette hyporéactivité hypophysaire est transitoire, moins prolongée et moins nette que celle des corticosurrénales et n'apparaîtrait pas lors des traitements discontinus (un jour sur deux ou 16 heures sur 24) car, dans le "vide" ainsi créé, se produit un hyperfonctionnement hypophysaire.

Enfin, l'administration de fortes doses d'hydrocortisone pendant 48 heures à 20 mg/kg a permis de constater dès le 4ème jour, que:

- l'A.C.T.H. plasmatique est supérieur à la normale
- les 17-OH-corticostéroïdes plasmatiques sont légèrement augmentés
- la réponse à l'A.C.T.H. exogène est légèrement diminuée

../...

ESTEP confirme ces données en rappelant que si la morphine bloque les réponses hypophysaires, l'hydrocortisone, même donnée en perfusion à dose suffisante pour entretenir un taux sanguin de 500 γ par 100 ml, ne supprime pas la sécrétion hypophysaire qui continue d'assurer une stimulation du cortex surrénal incontestable après une demi-heure d'intervention chirurgicale.

L'injection préalable à l'agression chirurgicale de corticoïdes à forte dose n'inhibe pas totalement la décharge d'A.C.T.H. et son action corticosurrénalienne. MOUNIER KUHN estime inexistant le danger des réactions endocriniennes de "contre-coup". Enfin, les auteurs s'accordent pour noter que l'hydrocortisone est, de beaucoup, le glucocorticoïde injectable qui possède la plus faible action frénatrice hypophyso-surrénalienne.

2) Action sur les autres stimulines anté-hypophysaires

Il semble exister une freination des stimulines hypophysaires ayant une action sur les androgènes corticosurrénaliens dont l'action est essentiellement anabolisante. Cette stimuline n'est autre, en fait, que l'A.C.T.H. anté-hypophysaire.

L'action sur la somathormone, qui augmente la production de glycogène hépatique à partir des lipides, explique l'augmentation des acides gras libres, après injection d'hydrocortisone à forte dose.

Il semble exister une action frénatrice des gonado-stimulines se traduisant par l'impuissance ou la frigidité.

D - Hydrocortisone et inhibition corticosurrénale

Les doses prolongées entraînent un arrêt de la sécrétion de cortisol dont la conséquence sera la vulnérabilité accrue à l'agression ou des manifestations de sevrage plus ou moins graves.

L'atrophie fonctionnelle après corticothérapie est maintenant classique :

../...

- diminution du poids des surrénales
- baisse de la teneur en acide ascorbique
- diminution de la réponse éosinopénienta à l'A.C.T.H. qui est de 17 p.100 après 15 jours, selon COSTE et TURIAF

Cette atrophie a pour caractère d'être :

- précoce : 5 jours suffisent à modifier le test de Thorn
- importante mais dissociée : les modifications histiologiques ne sont pas contemporaines à la diminution du poids et du taux d'acide ascorbique chez l'animal
- réversible : la récupération est complète après 15 à 20 jours

Après corticothérapie prolongée, l'excrétion basale des métaboli - tes hormonaux urinaires et le taux des 17-OH-stéroïdes plasmati- ques sont bas : la diminution de 86 p.100 des 17-céto et 17-OH pour Turiaf, est de 36 p.100 des 17 céto pour MEAKIN ; enfin, LANDON confirme ce fait en dosant le taux des 17-OH plasmatiques chez 50 sujets soumis à la corticothérapie depuis plus d'un an ; le taux moyen de 17-OH est de 4,9 $\pm$ 3,96 γ p.100 ml, au lieu de 12,6 $\pm$ 3,96 γ p.100 ml chez le groupe témoin.

Le test de Thorn affirme l'hyporéactivité surrénale : LANDON dose les 17-OH plasmatiques après injection d'A.C.T.H. chez les sujets normaux et les sujets soumis à une corticothérapie de plus d'un an:
- Dans le premier cas, le taux augmente de 12,6 à 48,1 γ p.100 ml
- Dans le deuxième cas, le taux augmente de 4,9 à 15,9 γ p.100 ml

L'hyporéactivité des surrénales à l'injection d'A.C.T.H. durera entre 5 et 7 mois (COSTE, CRABE, LANDON, LITTLE, TURIAF) .

Quelle que soit l'importance de la dose au-dessous de 5 jours, l'inhibition surrénalienne est immédiatement reversible. La sécrétion d'A.C.T.H. possède encore un rythme nycthéméral. Au-delà de 5 jours, il semble souhaitable, si le traitement doit être maintenu, de le faire de façon discontinue, respectant dans la mesure du possible, le rythme nycthéméral normal de la sécrétion

../...

d'A.C.T.H., soit en arrêtant l'administration 8 heures par jour, soit 12 ou 14 heures sur 48 heures (THORN) .

Le problème du sevrage peut aussi se poser. Si l'administration a été prolongée au-delà de 5 jours, malgré l'administration discontinue destinée à conserver l'excitation corticosurrénale par l'.A.C.T.H. sécrétée alors en excès, il semble souhaitable de passer par une période transitoire de 1 à 3 jours en donnant des doses physiologiques d'hémisuccinate d'hydrocortisone (17,5 mg pour THORN, 25 mg pour KAYSER).

En l'absence d'incidents, lorsque le traitement aura été relativement bref (moins de 15 jours), l'administration peut alors être totalement arrêtée.

L'administration de 20 à 25 mg tous les 2 jours peut entraîner la reprise surrénalienne spontanée.

En cas d'incident mineur de sevrage, malgré ces doses physiologiques ou lors de l'administration de doses très fortes utilisées pendant plus de 15 jours, en réanimation, on administre pendant 3 jours, 20 ou 25 mg puis on fait le dosage des stéroïdes urinaires et de la créatininurie de base. Puis on stimule les surrénales 3 jours de suite (THORN).

- soit par 50 U.I. d'A.C.T.H. en perfusion pendant 8 heures
- soit par 40 à 80 U.I. d'un gel d'A.C.T.H. administré en injection intramusculaire 2 fois par jour (il faut rechercher l'irrégularité d'administration)

On mesure alors la réponse des stéroïdes urinaires ; la constatation d'une réponse surrénalienne valable (taux de 20 mg de 17 OH-chromogène , PORTER et SELYE), permet de supprimer totalement l'apport d'hydrocortisone, puis de réduire la dose d'A.C.T.H. de la façon suivante :

- 20 U.I. pendant 3 jours
- 20 U.I. tous les 2 jours, à 3 reprises
- 10 U.I. tous les 2 jours, à 3 reprises

../...

- 10 U.I. 1 fois par semaine, à 3 reprises

Tout "stress" survenant pendant cette période doit entraîner l'augmentation de l'A.C.T.H. ou l'injection d'hydrocortisone, à la seringue, de façon irrégulière laissant, si possible, un espace libre de 8 à 10 heures.

L'A.C.T.H. sera reprise au rythme de 10 à 20 U.I. tous les 2 jours.

L'hydrocortisone, étant de beaucoup celui des corticostéroïdes qui inhibe le moins la fonction surrénalienne, il n'a jamais été constaté d'inhibition prolongée.

On peut rencontrer cette inhibition prolongée avec les dérivés méthylés ou fluorés.

L'A.C.T.H., à la dose de 40 U.I. 1 jour sur 2, devra dans ce cas être poursuivie ; on peut aussi donner 15 à 20 mg d'hydrocortisone ou 5 à 7,5 de prednisone, en dose unique, le matin ou, mieux, donner double dose 1 jour sur 2 . Une nouvelle relance à l'A.C.T.H. sera faite 8 jours après, selon le même protocole.

En fait, cette inhibition difficilement réversible n'est envisagée, par THORN, que pour des traitements de plus d'un an.

E - Hydrocortisone (et autres hormones corticosurrénaliennes)

Nous ne détaillerons pas son action sur les androgènes cortico-surrénaliens.

L'action sur l'aldostérone est contestée par certains auteurs car elle dépend de la dose injectée. L'inhibition n'est pas directe mais secondaire, par l'intermédiaire des cycles neuro-hormonaux réglant le métabolisme de l'eau. C'est, en fait, par l'intermédiaire des complexes neuro-épiphysaires et rénine-angiotensine-aldostérone que le cortisol peut induire une diminution de la sécrétion d'aldostérone en rapport avec une hypokaliémie et une hypernatrémie.

../...

Par son action primitive sur l'A.D.H., il peut favoriser une hypersécrétion d'aldostérone. Selon la prépondérance de l'un ou l'autre mécanisme, on peut aboutir à unerétention ou à une diurèse sodées.

A forte dose, l'inhibition pourrait être directe, l'injection d'aldostérone, par contre, ne modifie pas la sécrétion du cortisol.

F - Hydrocortisone et pancréas

1) Hydrocortisone et insuline

L'apparition d'un diabète stéroïdien causé par de fortes doses d'hydrocortisone n'est pas contestable,mais elle exige une administration prolongée (0,5 p.100 des cas pour LAMOTTE) .

Ce diabète partiellement insulino-résistant et rarement acidocétosique, sans modification de la réserve alcaline, cède à l'arrêt ou même en cours de traitement.

Le glycogène hépatique est augmenté ; le diabète est amélioré par l'insuline, les protides , le potassium .

Il est dû à deux causes :

- la surproduction de glucose par exagération de la néoglycogénèse protidique
- le défaut d'utilisation du glucose par inhibition de la phosphorylation de glucose dans la cellule musculaire et adipeuse

2) Glucagon

L'injection de glucagon à des rats surrénalectomisés augmente de façon relative l'effet de l'hydrocortisone. L'induction par l'hydrocortisone de la tyrosine-transaminase est multipliée

../...

par 4, celle de la tryptophane-pyrolase n'est pas modifiée.

Rappelons que le glucagon n'excite l'activité phosphorylasique qu'au niveau du foie. Cette activité permet la formation de la 3'5' A.M.P. indispensable à la transformation du glycogène en glucose-1-phosphate ainsi qu'à la synthèse des hormones cortico-surrénaliennes, au même titre que l'A.C.T.H. (figure XIII)

G - Hydrocortisone et thyroïde

Il semble démontré que les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation de cortisol et, par conséquent, l'activité des surrénales. On a invoqué dans l'hyperthyroïdie grave l'épuisement des surrénales par une stimulation excessive.

Inversement, les corticoïdes réduisent l'accumulation d'iode dans la glande thyroïde des sujets normaux et provoquent chez ces sujets un état d'hypothyroïdie cortigénique. Les corticoïdes freinant la transformation de la tétra-iodothyronine en tri-iodothyronine.

Le mécanisme intime et la thérapeutique de la crise thyrotoxique seront envisagés plus loin (chapitre V, partie C).

H - Hydrocortisone et médullo-surrénale

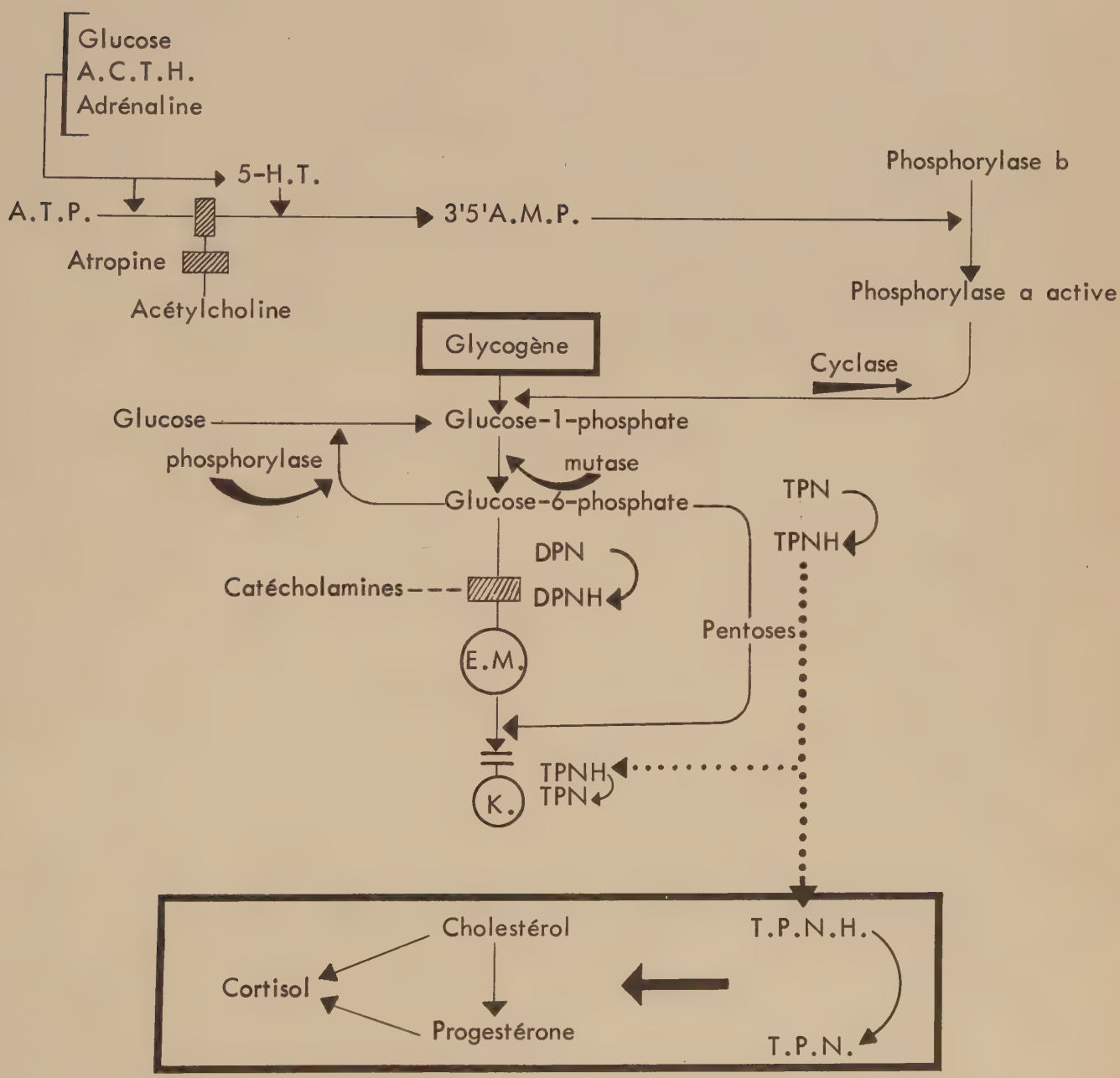
Nous avons déjà étudié l'action de l'hydrocortisone à forte dose sur les catécholamines.

Rappelons que, seul, LILLEHEI, parle d'une inhibition des récepteurs α . Ce fait n'est pas confirmé par l'expérimentation puisque l'hydrocortisone ne diminue pas l'hypertension des α mimétiques. Au contraire elle semble, selon tous les auteurs, la potentialiser (nor-adrénaline, néosynéphrine, métaraminol).

../...

Figure 13

FORMATION DE LA 3'5'AMP ET SYNTHESE DU CORTISOL.



Il semblerait donc que son apparente action adrénolytique serait due à une diminution de libération des catécholamines stockées sous forme d'inclusions osmophiles dans les vésicules cellulaires.

Elle ne s'oppose pas à l'action de l'adrénaline sur la synthèse des 3'5' A.M.P., ni à l'hyperglycémie adrénalinique.

D'autre part, si elle permet l'action de l'adrénaline chez l'animal surrénalectomisé, elle n'agit pourtant pas par une potentialisation directe mais seulement par la dépolarisation résultant d'échanges transmembranaires de sodium et de potassium. L'injection d'aldostérone ou une perfusion de chlorure de sodium ont le même effet.

II - PERTURBATIONS DE L'EQUILIBRE HORMONAL ET NEURO-EBDOCRINIEN

A - Axe diencéphalo-hypophyso-corticosurrénalien

La suppression des stimulines hypothalamiques et hypophysaires expose l'organisme au diabète insipide et à l'insuffisance surrénale: l'absence de sécrétion d'A.C.T.H. entraîne l'arrêt de la sécrétion de glucocorticoïdes et la diminution modérée de la sécrétion minéralocorticoïde. Cette dernière, en effet, est surtout régulée par les systèmes rénine-angiotensine et les centres diencéphalo-épiphysaires.

1) Pathologie diencéphalo-post-hypophysaire

a) Le diabète insipide

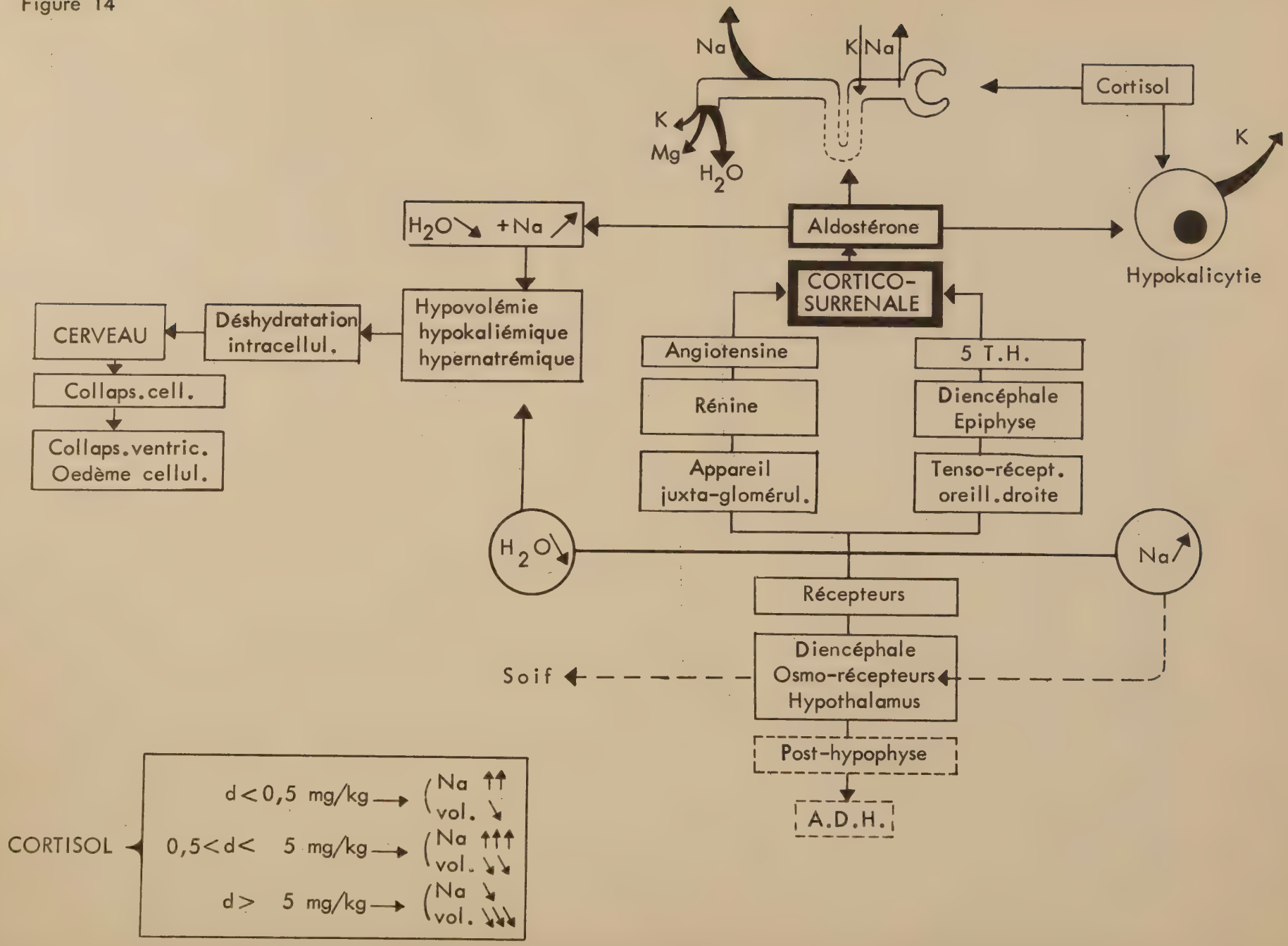
C'est une polyurie-polydipsie due à l'impossibilité, pour l'appareil hypothalamo-pituitaire, de répondre par une antidiurèse à la rétention sodée ou à l'hypovolémie.

- Rappel physiologique

L'arrêt de la sécrétion d'hormone antidiurétique par l'appareil hypothalamo-pituitaire entraînera une diminution de la concentration urinaire et de la réabsorption d'eau au niveau du tube distal devenu perméable à l'eau. Les variations osmotiques et volémiques agissant sur les osmo-récepteurs diencéphaliques et les tenso-récepteurs atriaux gauches ne déclenchent plus de sécrétion (figure XIV) .

../...

Figure 14


Na
K Na
K
Mg
H_2O
Cortisol
K
Hypokalicytie
H_2O ↘ +Na ↗
Aldostérone
CORTICO-SURRENALE
CERVEAU
Déshydratation intracellul.
Hypovolémie hypokaliémique hypernatrémique
Collaps.cell.
Collaps.ventric. Oedème cellul.
Angiotensine
Rénine
Appareil juxta-glomérul.
5 T.H.
Diencéphale Epiphyse
Tenso-récept. oreill.droite
H_2O
Na
Récepteurs
Soif
Diencéphale Osmo-récepteurs Hypothalamus
Post-hypophyse
A.D.H.
CORTISOL
d<0,5 mg/kg → (Na ↑↑ vol. ↘
0,5<d< 5 mg/kg → (Na ↑↑↑ vol. ↘↘
d> 5 mg/kg → (Na ↘ vol. ↘↘↘

Il s'ensuivra une fuite hydrique importante. L'hypovolémie entraîne une hypersécrétion d'aldostérone par l'angiotensine et, par voie de conséquence, une réabsorption de sel provoquant une hypertonie du milieu intérieur . La soif est due à la stimulation des osmo-récepteurs diencéphaliques. L'action directe de l'hormone sur le centre de la soif n'existe plus. La sortie cellulaire de potassium favorise l'hypersécrétion d'aldostérone.

Une sécrétion cortisolique peut persister. En effet, l'hypothalamus sécrète le C.R.F. qui atteint l'anté-hypophyse par voie veinulaire. La sécrétion d'A.C.T.H. est normale ou peu diminuée. Le cortisol augmente l'imperméabilité du tube collecteur au niveau du rein, le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire. Il s'ensuit une augmentation de la diurèse. Par action spécifique il favorisera la réponse diurétique à l'administration d'eau. Enfin, il augmente l'élimination de potassium.

On conçoit le rôle aggravant de l'hémisuccinate d'hydrocortisone injecté seul dans le diabète insipide. Une inhibition directe de l'effet de l'aldostérone au niveau du tubule rénal est possible mais n'a pas été suffisamment confirmée. Il est vraisemblable que le mécanisme est plus général. L'inhibition de l'aldostérone ne serait due, en fait, qu'à une hypokaliémie importante donc dangereuse. On conçoit les raisons pour lesquelles certains diabètes insipides sont améliorés par la survenue d'une insuffisance surrénale.

../...

- Recherche étiologique

Il faut d'abord éliminer une polyurie de causes différentes (hypertension artérielle, insuffisance rénale, diabète sucré ou diabète calcique). L'examen clinique général et neurologique permettra d'orienter vers une cause organique.

Enfin, un certain nombre d'épreuves permettront de localiser l'origine des troubles. L'épreuve de CARTER ROBIN avec un soluté hypertonique de chlorure de sodium confirme l'origine organique mais ne permet pas de savoir si ce sont les centres osmo-récepteurs ou la sécrétion d'A.D.H. qui sont perturbés.

Le test de GATES et GARROT à la nicotine affirme que le trouble siège sur la sécrétion d'A.D.H. elle-même.

L'épreuve à la chlorothiazide permet d'apprécier la part extra-rénale de la polyurie (polydypsie primaire, potomanie ou excès de sécrétion glucocorticoïde).

L'administration d'A.D.H. vérifie le caractère pitressosensible du diabète insipide. Sa négativité oriente vers un diabète insipide néphrogénique.

On pourra alors affirmer l'origine organique de la maladie. L'atteinte des osmo-récepteurs peut être due à une thrombose carotidienne ou à une lésion isolée de la tige pituitaire. L'absence de neurosécrétion peut être due à une lésion hypothalamo -pituitaire ou à une inhibition traumatique, neuro-chirurgicale ou physiologique par polydypsie primaire due à l'hyperexcitabilité du centre de la soif .

../...

Les examens para-cliniques, électriques et radiologiques permettront de localiser la lésion ou la tumeur.

- Traitement

Il repose sur l'administration d'extraits post-hypophysaires associés au sodium, au chlorothiazide ou autre diurétique"sodé".L'administration de potassium peut être nécessaire. Parfois, l'existence d'une insuffisance surrénale associée oblige à une hormonothérapie corticosurrénalienne (glucocorticoïdes, si destruction de l'hypophyse antérieure, et minéralocorticoïdes, en cas d'insuffisance surrénalienne globale).

On conçoit les difficultés rencontrées lors de l'administration de corticoïdes chez ces malades dont le diabète insipide nous est inconnu. La diurèse anormalement importante, l'hypernatrémie, l'hypokaliémie sans réduction de la diurèse sont des facteurs d'orientation qui mèneront à l'administration concomitante de vasopressine.

b) Diabète insipide latent et déséquilibre hypothalamo-post hypophysaire

L'insuffisance d'hormone antidiurétique, quelle que soit son étiologie, n'entraîne pas toujours les signes cliniques du diabète insipide et peut être inconnue du malade. L'administration de cortisol la démasquera brutalement entraînant un déséquilibre hydro-électrolytique intense difficilement contrôlable en l'absence d'hormone antidiurétique.

- Rappel physio-pathologique

Nous avons envisagé ci-dessus les interactions hormonales hypophyso-corticosurrénaliennes en l'absence totale d'horne anti-diurétique.

../...

Mais son taux plasmatique dépend non seulement des facteurs de libération et de synthèse neuro-hypophysaire mais aussi des agents d'inactivation (polypeptidases). C'est au niveau du foie que l'hormone est inactivée. Les corticoïdes jouent alors un rôle important. DIAMOND a montré que leurs présences activent sa destruction, réduisent sa synthèse, diminuent la sensibilité centrale aux stimulus sécrétoires (le cortisol s'oppose à l'action de la nicotine) et imperméabilisent le tube collecteur.

On comprend dès lors pourquoi DECOURT, DREYFUS et LAINE (1959) ont montré que l'injection de cortisol démasque puis aggrave un diabète insipide latent.

Il en sera de même dans les états aigus neuro-chirurgicaux. L'oedème cérébral entraîne toujours un dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire avec diminution de sécrétions soit d'A.C.T.H., soit de vasopressine. On conçoit que, dans le second cas, alors que la cortisolémie est déjà augmentée, l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone isolée aggrave les perturbations hydro-électrolytiques, augmente l'hypernatrémie et l'hypokalicytie et exige l'administration de vasopressine .

Par contre, le phénomène régulateur de l'hydrocortisone n'est pas contestable lorsque le trouble porte sur une diminution de la sécrétion d'A.C.T.H.

Ces phénomènes ont été particulièrement bien décrits lors des hypophysectomies chirurgicales pour cancer du sein. L'entretien du syndrome polyurie-polydypsie est incontestablement dû à la corticothérapie (BOULET, DECOURT, DUNGMAN, LAINE, LINQUETTE, LYSET, BERNARD WEIL). Il sera facilement équilibré par la chlorothiazide et les extraits post-hypophysaires.

../...

- Traitement

On conçoit le problème posé à l'anesthésiste réanimateur lorsque ces perturbations surviennent en période per-opératoire, post-opératoire ou lors de traitement des urgences cardiovasculaires, respiratoires ou métaboliques . L'induction de ces déséquilibres par l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone devra être suspectée sur l'intensité de la diurèse, l'hypernatrémie et l'hypokaliémie. La clearance de l'eau libre est élevée. L'administration d'hormone post-hypophysaire confirmera le diagnostic et sera la thérapeutique. Il deviendra alors possible de rétablir un équilibre hydro-électrolytique valable (administration de sels de potassium et de magnésium). Il est évident que le traitement du syndrome causal ayant provoqué l'administration de cortisol devra être poursuivi. Il n'y a plus de contre-indication, alors, à l'injection de l'hémisuccinate d'hydrocortisone si elle est équilibrée par l'administration concomitante d'A.D.H.

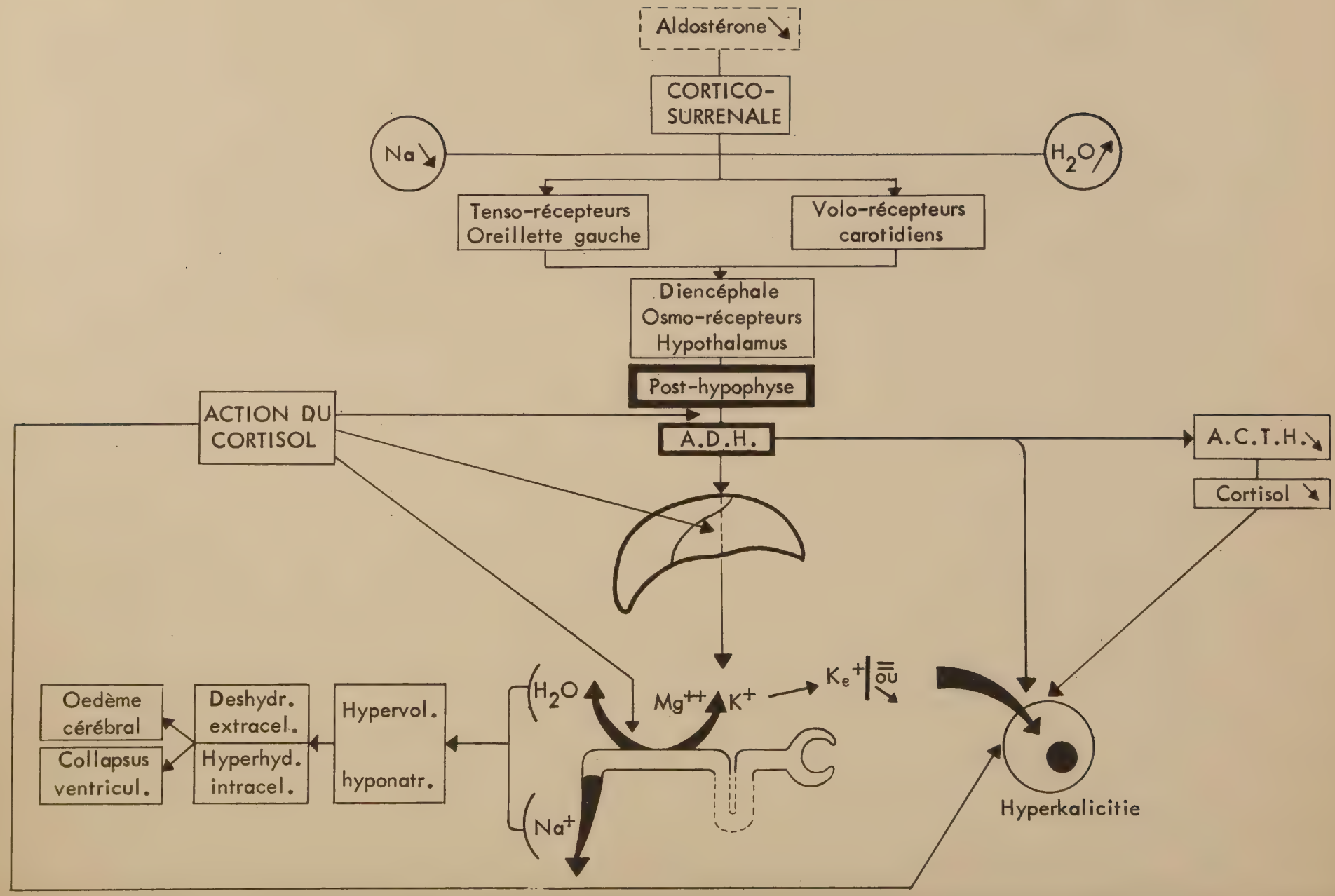
c) Excès d'hormone post-hypophysaire

Elle est rencontrée dans un certain nombre de syndromes neurochirurgicaux (traumatisme, adénome, oedème cérébral) ou métaboliques. Elle peut être due à une carence anté-hypophysaire, à un excès de C.R.F. ou entraîner la carence en A.C.T.H.

En effet sous son influence, le volume urinaire diminue, la rétention hydrique s'accroît, le potassium rentre dans la cellule par effet direct membranaire . Le sodium extracellulaire est normal ou abaissé. L'excès d'A.D.H. diminue la sécrétion d'aldostérone. Ces faits, joints à une action directe, augmentent l'excrétion de sodium et diminuent sa réabsorption. L'hyponatrémie ainsi engendrée est aggravée par l'hémodilution et l'hypernatriurie (figure XV).

../...

Figure 15


Aldostérone ↘
CORTICO-SURRENALE
Na ↘
H_2O ↗
Tenso-récepteurs Oreillette gauche
Volo-récepteurs carotidiens
Diencéphale Osmo-récepteurs Hypothalamus
Post-hypophyse
ACTION DU CORTISOL
A.D.H.
A.C.T.H. ↘
Cortisol ↘
Oedème cérébral
Collapsus ventricul.
Deshydr. extracel.
Hyperhyd. intracel.
Hypervol. hyponatr.
H_2O
Mg^{++}
K^+
K_e^+ ou
Na^+
Hyperkalicitie

La baisse de sécrétion d'A.C.T.H. provoque une réduction de la cortisolémie qui, jointe à l'absence d'aldostérone, entraîne une diminution de potassium urinaire, sans élévation de la kaliémie.

L'hypocortisolémie, jointe à l'action de l'A.D.H., fait pénétrer le potassium dans les cellules aux dépens du sodium. Il en résulte une hyperhydratation intracellulaire due à la fois à l'hyponatrémie avec hyperkalicytie et diminution de l'eau extracellulaire (BERNARD WEIL, PETIT DUTAILLIS)* .

A l'échelon cérébral, il en résulte un oedème associé à un collapsus ventriculaire.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone favoriserait le passage transmembranaire du potassium cellulaire et son élimination urinaire ; il inhibe l'action et la synthèse de l'A.D.H. ; enfin, il possède une action diurétique propre. Le déséquilibre du rapport $\frac{\text{sodium}}{\text{potassium}}$ devient apparent, stimulant la sécrétion d'aldostérone qui favorise le rétablissement de l'équilibre ionique. L'administration concomitante d'A.C.T.H. favorise cette action ainsi que des doses minimes, dites bloquantes, de post-hypophyse (BERNARD WEIL).

Observé chez des malades atteints de cancer bronchique, ce syndrome de SCHWARTZ-BARTTER, cliniquement muet en temps ordinaire, constitue un des exemples les plus caractéristiques des syndromes endocriniens para-néoplasiques. Il nous permet de comprendre certains syndromes d'intoxication par l'eau après exérèse pulmonaire.

* L'hydratation de l'ion Na^+ est le double de celle de l'ion K^+ : le déficit global de l'organisme en sodium entraîne donc une diminution de l'eau extracellulaire. L'hyperkalicytie, dans ces conditions, aboutit, ici, paradoxalement à une hyperhydratation intracellulaire.

../...

2) Pathologie hypothalamo-anté-hypophysaire

a) Insuffisance d'A.C.T.H.

- Rappel physio-pathologique

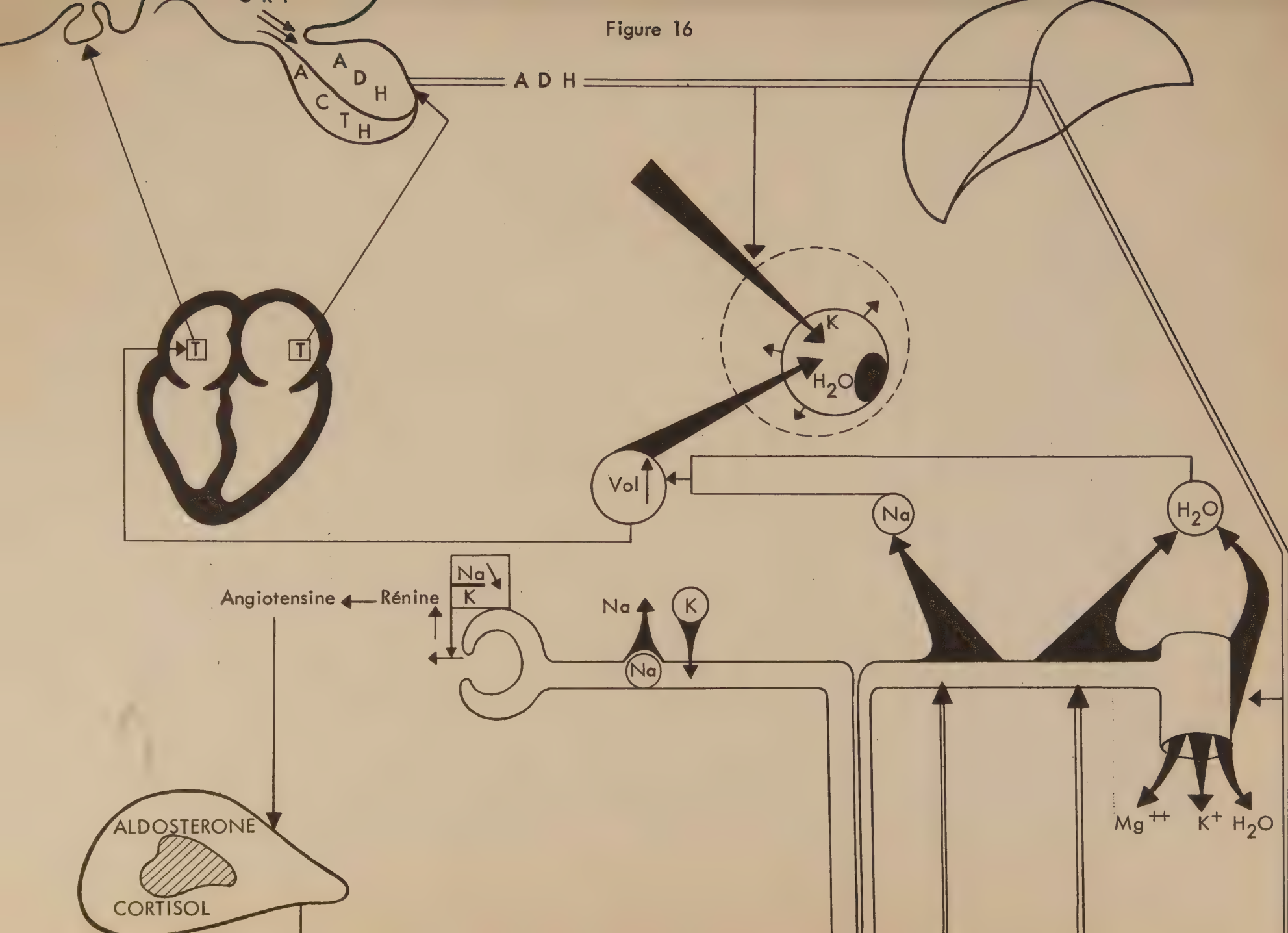
L'insuffisance surrénale d'origine hypophysaire est maintenant bien connue et facilement équilibrable par administration d'A.C.T.H. et de cortisol. Sa constitution au cours d'un syndrome aigu peut surprendre et rendre délicat le rôle du réanimateur.

La diminution brutale de sécrétion anté-hypophysaire d'A.C.T.H. aura pour conséquence une baisse de glucocorticoïdes. La sécrétion minéralocorticoïde reste à peu près normale. A l'échelon hypothalamo-hypophysaire, l'accumulation de C.R.F. entraîne une action identique à celle de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire ; cela, sans doute, par suite de l'analogie de structure entre ces deux substances. En outre, la sécrétion d'A.D.H. n'est pas freinée et son action se prolonge du fait de l'absence de glucocorticoïdes . Il en résulte une augmentation de l'eau circulante favorisant l'hyperhydratation cellulaire et extracellulaire (oedème cérébral). (figure XVI)

L'hypervolémie ainsi engendrée, par son action sur les tenso-récepteurs atriaux droits, diminue la sécrétion de glomérulotrophine neuro-épiphysaire et, donc, d'aldostérone. Il en résultera une rétention globale d'eau à prédominance intracellulaire (le potassium entre dans la cellule sous l'influence d'A.D.H.) . Ce syndrome oligo-dypsique est une menace d'intoxication par l'eau (DECOURT, LAINE) associant, en fin de compte, une hyperhydratation cellulaire à une déshydratation extracellulaire (oedème cérébral et collapsus ventriculaire).

../...

Figure 16


A D H
A C T H
A D H
T
T
K
H_2O
Vol
Na
H_2O
Na
K
Na
Angiotensine
Rénine
Na
K
ALDOSTERONE
CORTISOL
Mg^{++}
K^+
H_2O

- Conduite thérapeutique

L'étiologie tumorale ou vasculaire reste basée sur les examens cliniques, le test de THORN, l'ionogramme, les dosages hormonaux et les explorations radiologiques.

L'étiologie post-chirurgicale est évidente chez un malade sous corticothérapie prolongée. L'insuffisance antéhypophysaire peut être brutalement démasquée lors d'une agression quelconque.

Sa fréquence, enfin, dans les traumatismes crâniens et dans l'oedème cérébral doit la faire soupçonner chaque fois qu'il existe une diminution de la diurèse (baisse de la clearance de l'eau libre) avec hyponatrémie et hyperkalicytie (dosage de potassium intraglobulaire). En effet, nous savons que les déséquilibres A.C.T.H.-A.D.H. sont fréquents.

L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone permet une correction rapide des troubles par l'inhibition de la synthèse d'A.D.H. et sa destruction. L'action diurétique intense du cortisol diminue la volémie, rétablit la fonction minéralo-corticoïde et favorise la diminution de l'hypo-osmolarité extracellulaire, conjointement à la sortie du potassium cellulaire. Cette action favorable, en particulier sur l'oedème cérébral, est améliorée par l'administration d'A.C.T.H. et la correction thérapeutique des désordres ioniques (K^+ et Mg^{++}).

Comme nous venons de le voir, les causes d'oedème cérébral sont multiples (neuro-chirurgie, états de choc, grandes détresses organiques,...). L'hémisuccinate d'hydrocortisone corrigera donc des troubles qui semblaient en apparence primitifs mais qui, en fait, étaient dus à l'oedème

../...

cérébral. Il faudra, en plus, tenir compte des autres déséquilibres hormonaux.

b) Excès d'A.C.T.H.

Ce phénomène peut se voir lors d'hypersécrétion (d'origine tumorale par exemple). Le syndrome de Cushing hypophysaire ne rentre pas dans le cadre de ce travail ; la correction de ce syndrome par l'aldostérone et le cortisol lui-même (effet feed-back) en limite les effets.

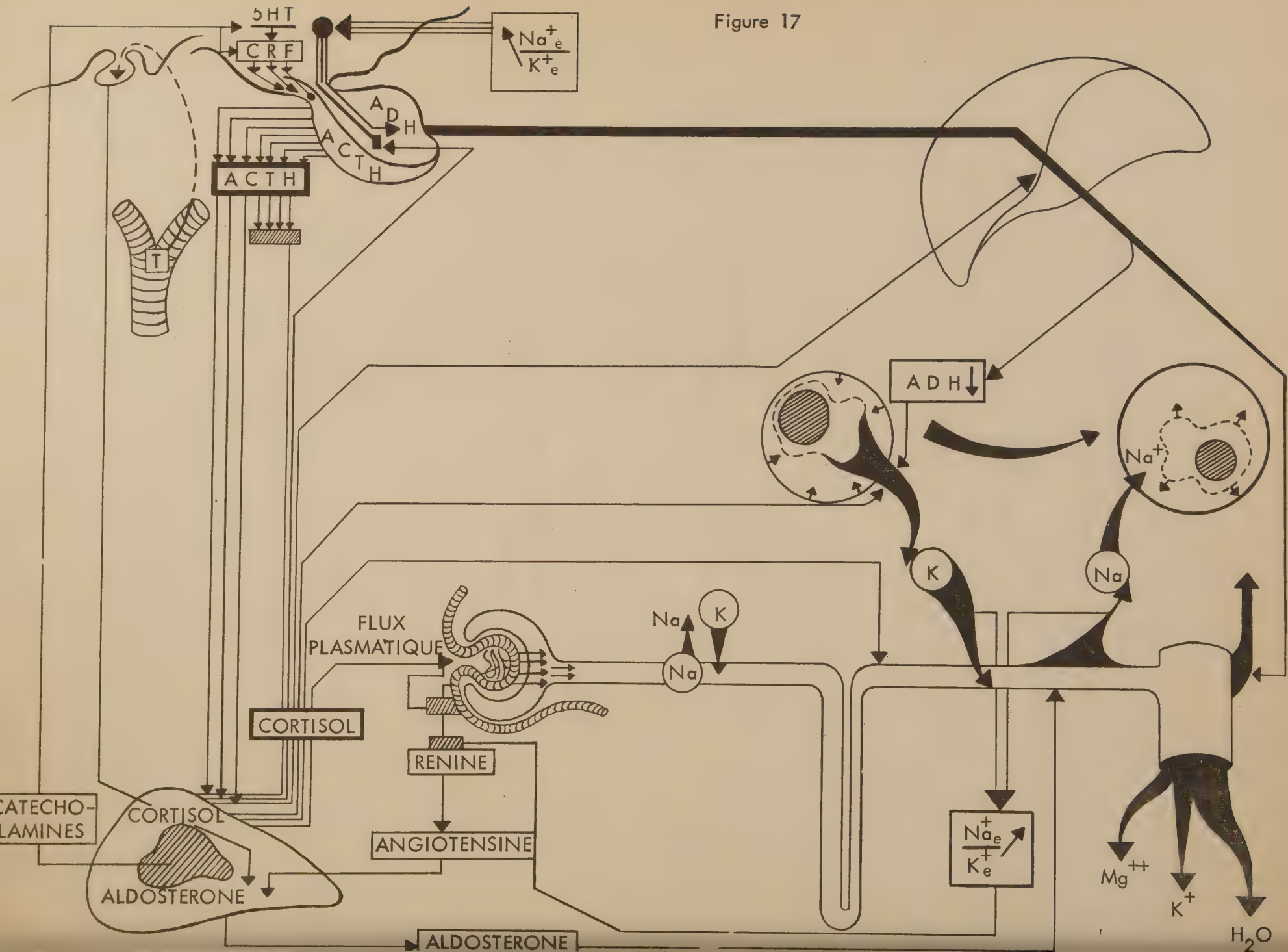
Par contre, lors des états de détresse aiguë et, aussi, de certains syndromes neuro-chirurgicaux, on a pu voir une sécrétion très importante d'A.C.T.H. et de C.R.F. . Un syndrome de Cushing iatrogénique par administration de corticoïdes peut maintenir un oedème cérébral. La cortisolémie endogène élevée, due à la détresse, ne freine que très partiellement cette sécrétion. La stimulation semble, en effet, se faire sous l'influence directe des catécholamines et, peut-être, de la sérotonine.

SHENKIN confirme cette hypersécrétion corticosurrénale dans les syndromes vasculaires cérébraux (hémorragies cérébro-méningées, rupture d'anévrisme). A la phase aiguë, la cortisolémie varie entre 69 et 95 microgrammes p. 100 ml et diminue avec le retour à la conscience.

Il résulte de l'excès d'A.C.T.H. une diminution de la sécrétion d'A.D.H. et, par conséquent, une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. Mais le C.R.F. sécrété en excès peut favoriser ou avoir une action similaire par analogie de structure moléculaire (figure XVII) .

../...

Figure 17


5HT
CRF
Na^+_e
K^+_e
ADH
ACTH
ACTH
T
ADH↓
Na^+
K
Na
FLUX
PLASMATIQUE
Na
K
Na
CORTISOL
RENINE
ANGIOTENSINE
CATECHO-
LAMINES
CORTISOL
ALDOSTERONE
ALDOSTERONE
Na^+_e
K^+_e
Mg^{++}
K^+
H_2O

La diminution globale du potassium (sortie du potassium cellulaire par baisse de l'A.D.H. et kaliurie due au cortisol) est liée à l'augmentation du sodium extracellulaire (aldostérone, cortisol) puis, secondairement, intracellulaire (échange transmembranaire). L'hyperhydratation extracellulaire du premier stade provoquera au niveau du cerveau une turgescence, une augmentation de la pression du L.C.R. associée à un collapsus parenchymateux. Dans le deuxième stade, un oedème peut apparaître. Il est dû au ralentissement circulatoire engendré par la turgescence et la libération de catécholamines qui provoquent l'envahissement de la cellule par le sodium.

Les complications oedémateuses cérébrales après emploi prolongé de corticoïdes peuvent conduire à des formes pseudo-tumorales gravissimes bien connues des neuro-chirurgiens. Les examens radiologiques (artériographie) et l'intervention chirurgicale, parfois, ont bien démontré qu'il s'agissait d'oedème cérébral vrai (ABOULKER).

L'anesthésie à l'éther stimule directement la libération du C.R.F. et la sécrétion des catécholamines. On comprend pourquoi elle inhibe la diurèse et provoque un oedème cérébral. La résultante sera l'inflation du secteur extracellulaire due à l'hypernatrémie jointe à l'hypokalicytie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésiémie (SELYE, MOUNIER-KUHN, CADY).

De très fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone parviendront à freiner la sécrétion hypothalamus-anté-hypophysaire. Par contre, les corticoïdes à faibles doses aggraveront le syndrome de façon irréversible.

../...

D'autre part, leur action sur les catécholamines permettra de revenir à un équilibre à peu près normal. La diurèse reprendra accompagnée d'une élimination sodée intense. L'action inhibitrice sur l'aldostérone se ferait, dans ce cas, directement au niveau du tubule rénal ou par déséquilibre du rapport $\frac{Na\ e}{K\ e}$. Il est évident que l'action de très fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone ne peut exister que si elle est associée au rétablissement de l'équilibre ionique (potassium et magnésium), hydrique, voire à des diurétiques, en fonction des résultats biologiques. L'administration concomitante de faibles doses de post-hypophyse, associées, pour certains, à l'A.C.T.H. favoriseraient la rentrée du potassium intracellulaire (BERNARD WEIL) .

Enfin, les solutés hypertoniques peuvent améliorer transitoirement un état dramatique et permettre d'attendre les effets du traitement hormonal. La ventilation artificielle mécanique avec aide expiratoire est ici particulièrement efficace (CARA, POISVERT, SABATHIE) .

3) Pathologie corticosurrénalienne

a) Insuffisance globale

BROWN SEQUART, en 1846, et ADDISON, en 1849, avaient déjà observé les effets de l'insuffisance surrénalienne : asthénie profonde, hypothermie, troubles digestifs, diminution de la résistance aux agressions. Biologiquement, le diabète sodique, l'hyperkaliémie, l'hypovolémie contrastent avec une rétention de l'eau intracellulaire et un retard à l'élimination d'une surcharge aqueuse. L'hypoglycémie est liée à une diminution du glycogène hépatique.

../...

- Rappel physio-pathologique

. Sur le système cardiovasculaire

La diminution de la réactivité vasculaire et cardiaque aux vasopresseurs (catécholamines et angiotensine) en cas d'insuffisance surrénalienne n'est pas contestée. Sa correction par l'aldostérone, la désoxycorticostérone, le cortisol, a fait soulever le problème d'une potentialisation véritable entre les hormones cortico et médullo-surrénaliennes. La simple injection de ClNa aboutit au même phénomène (PETERSON, SELYE, VERZARD). La diminution ou l'absence d'action des hormones sympathomimétiques semble la conséquence d'un désordre électrolytique et d'une cellule hyperpolarisée, donc inexcitable. La sortie de l'ion K^+ intracellulaire échangé contre l'ion Na^+ favorise la dépolarisation et rétablit le mécanisme normal. La description d'une activité phosphorylasique des glucocorticoïdes (LEONARD, EISENSTEIN) ont fait envisager une potentialisation de l'action de l'adrénaline sur la phorphorylase cardiaque (HESS et coll.) . Cette activité phosphorylasique n'existe pourtant pas avec l'aldostérone et encore moins avec le ClNa...
Il en serait de même à l'échelon vasculaire où ce phénomène a été constaté (FRITZ, LEVINE, RAMEY, ZWEIFARCH).

. Sur le métabolisme hydrocarboné

L'hypoglycémie ne réagit pas à l'injection d'adrénaline. L'absorption intestinale du glucose serait diminuée chez l'addisonien par baisse de la phosphorylation (VERZARD). Ceci est corrigé par le NaCl alors que le cortisol est sans action (MOREAU, PETERSON). Par contre, l'augmen-

../...

tation de la sensibilité à l'insuline nous fait envisager, là encore, une série de réactions métaboliques beaucoup plus générales. C'est au niveau même de la glycogénèse et de la néoglycogénèse que le mécanisme est perturbé. On conçoit alors les dangers engendrés par l'hypoglycémie chez les insuffisants surrénaux connus (addisonien,corticothérapie au long cours) ou méconnus.

L'aldostérone n'a aucune action sur le métabolisme glucido-protidique.

. Sur l'équilibre hydro-électrolytique

L'absence d'aldostérone entraîne une déplétion sodée (diabète sodé de LOEB) et,par échange tubulaire, une rétention de potassium. Cette tendance, jointe à la rétention isolée de l'eau due à l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique, entraîne une hyperhydratation intracellulaire.

L'absence de cortisol entraîne un retard à l'élimination d'une surcharge aqueuse (opsiurie), une diminution de la filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal et de l'excrétion tubulaire. Il n'y a pas d'inhibition d'hormone antidiurétique. L'excrétion de potassium est nettement diminuée.

. Lors de l'agression

La défaillance circulatoire est sévère. La constitution rapide et l'évolution d'un état de choc sont favorisés. La vasodilatation capillaire, puis artériolaire, n'est pas compensée menant rapidement à l'extravasation humorale du choc irréversible. Cette constatation a pu faire soupçonner une insuffisance surrénalienne aiguë dans tous les états de choc mais ce fait est infirmé

../...

par la cortisolémie élevée (FAZEKAS, MAX WEIL, SELYE, SHENKIN, ZALTZMAN). HAYES pense que la chute tensionnelle entraînant une diminution de débit sanguin dans les artères surrénales provoque, secondairement, la diminution de la sécrétion surrénalienne après une hypersécrétion initiale. L'absence d'inactivation hépatique du cortisol explique son taux élevé. Il reste lié à la transcortine et aux albumines.

. Oedème cérébral

La maladie d'Addison peut provoquer soit un collapsus ventriculaire soit un oedème selon le moment où l'on se trouve du déséquilibre entre les secteurs intra et extracellulaires. Le déséquilibre et sa correction obéissent au même mécanisme que lors de la maladie de Cushing où l'administration continue de corticoïdes peut être à l'origine aussi bien d'une hypertension ventriculaire que d'un oedème cérébral ou d'un collapsus tissulaire.

- Principales étiologies et conduite thérapeutique

Les étiologies possibles de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont multiples.

. la surrénalectomie bilatérale nécessite une corticothérapie pré, per et post opératoire , associée, bien entendu, à l'apport hydrosodé, au chlorure de calcium, au glucose. L'administration concomitante d'aldostéroneen post-opératoire permet de rétablir l'harmonie du tandem hormonal corticosurrénalien. L'aldostérone corrige le diabète sodique, le cortisol l'opsiurie.
L'administration de D.O.C.A. associée à l'hydrocortisone a toujours donné de bons résultats.

../...

. Les surrénalectomies unilatérales pour Cushing peuvent engendrer une insuffisance surrénalienne aiguë post-opératoire si la sécrétion hormonale de l'autre surrénale est inhibée. L'administration de cortisol avant, pendant et après l'intervention est, là encore, indispensable associée à l'aldostérone. Elle sera arrêtée progressivement après "relance" de la surrénale par l'A.C.T.H.

. Les surrénalectomies pour phéochromocytome obligent à utiliser de très fortes doses de corticoïdes en post-opératoire associées, selon les besoins, à de faibles doses de sympathomimétiques.

. L'insuffisance surrénalienne aiguë de la maladie d'Addison est grave si le diagnostic n'est pas immédiat. L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses, 5 à 10 mg/kg/24 heures, associée à la D.O.C.A., à l'apport glucosé, à la rééquilibration ionique et hydrique, permet une amélioration rapide.

. L'interruption d'un traitement corticoïde, avant une intervention, oblige sa reprise en pré, per et post-opératoire. L'interrogatoire et l'examen du malade doit permettre de le retrouver. Le risque persisterait encore, après deux ans, pour BAYLISS qui administre 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone 24 heures avant, 4 heures avant et pendant l'intervention.

. Les insuffisances surrénaliennes infra-cliniques sont également, parfois, méconnues. L'examen clinique peut les faire suspecter. Les résultats des examens biologiques systématiques pré-opératoires nous le confirment parfois. Ceci peut se voir chez les vieillards, les ma-

../...

lades en mauvais état général, anémiés, amaigris, hypotendus. La corticothérapie dans la période pré-opératoire semble justifiée (SELYE, MOUNIER-KUHN). En effet, l'intervention et l'anesthésie accroissent le besoin de sécrétion corticosurrénale. ZALTMAN, en dosant les 17-OH-plasmatiques pendant l'anesthésie, a constaté chez tous les malades (35) une augmentation de 50 à 150 p.100 par rapport au taux initial, quelle que soit la technique utilisée (il n'a pas utilisé de protection neuro-végétative). Le taux maximum est obtenu par l'éther.

- Les insuffisances surrénaliennes aiguës

Le syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, lors du purpura fulminans de Henock, associe une atteinte directe des parois capillaires à une thrombopénie et à une baisse de taux de fibrinogène et des facteurs V et VIII . On en rapproche l'infarctus hémorragique des surrénales lors des streptococcémies ou des septicotoxinémies. L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sera triple dans ce cas ; sur les vaisseaux, sur les facteurs de coagulation et, surtout, sur la défaillance cortisurrénalienne.

- Lors des complications digestives de la corticothérapie à long cours, l'intervention chirurgicale ne permet pas d'arrêter le traitement hormonal. Il est souhaitable de l'associer à l'aldostérone qui permet alors de réduire les doses.

Au total, il semble logique d'utiliser l'hémisuccinate d'hydrocortisone dont l'effet minéralocorticoïde un peu plus marqué que celui des corticoïdes de synthèse, est bénéfique. Les doses peuvent varier de 4 à 10 mg/kg/24 heures. Elles seront plus élevées lors d'un incident

../...

imprévu, tel que le collapsus post-opératoire expliqué par aucune cause organique. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne doit être évoqué après élimination de toute autre étiologie et entraîne l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses plus importantes (10 à 100 mg/kg/24 heures) dont l'effet est spectaculaire.

b) Insuffisances dissociées

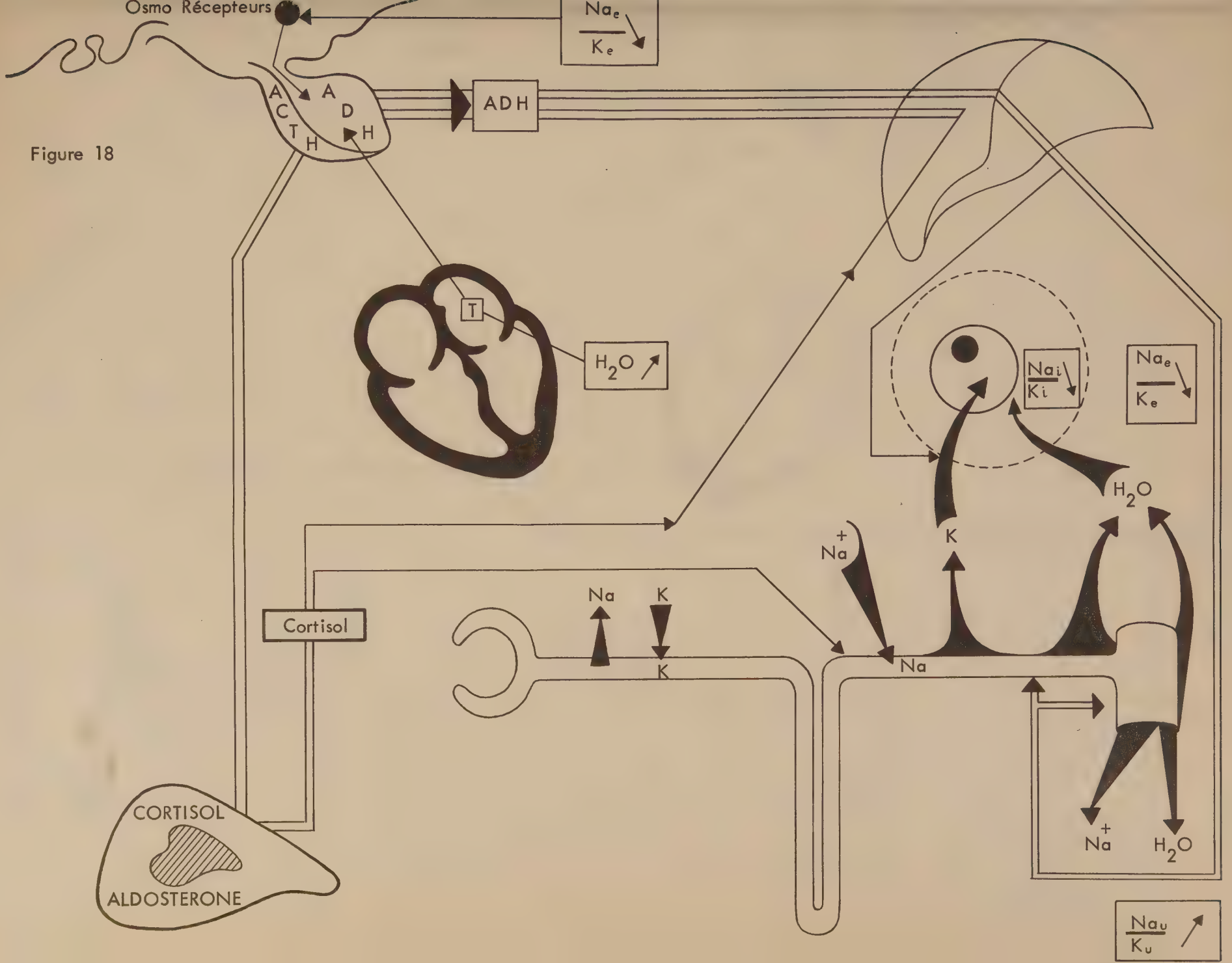
- La chute isolée de la sécrétion d'aldostérone a été observée lors de néphro-surrénalectomie unilatérale pour hypertension maligne. Il s'en suit un diabète sodé caractérisé par une hyponatrémie, une kaliémie souvent normale, une hypokalicytie et une hypernatriurie. La sécrétion normale ou augmentée d'A.D.H. provoque une diminution de la diurèse et une augmentation globale de l'eau (figure XVIII) Cette insuffisance surrénale, qualifiée d'oligodypsique, est une menace d'intoxication par l'eau.

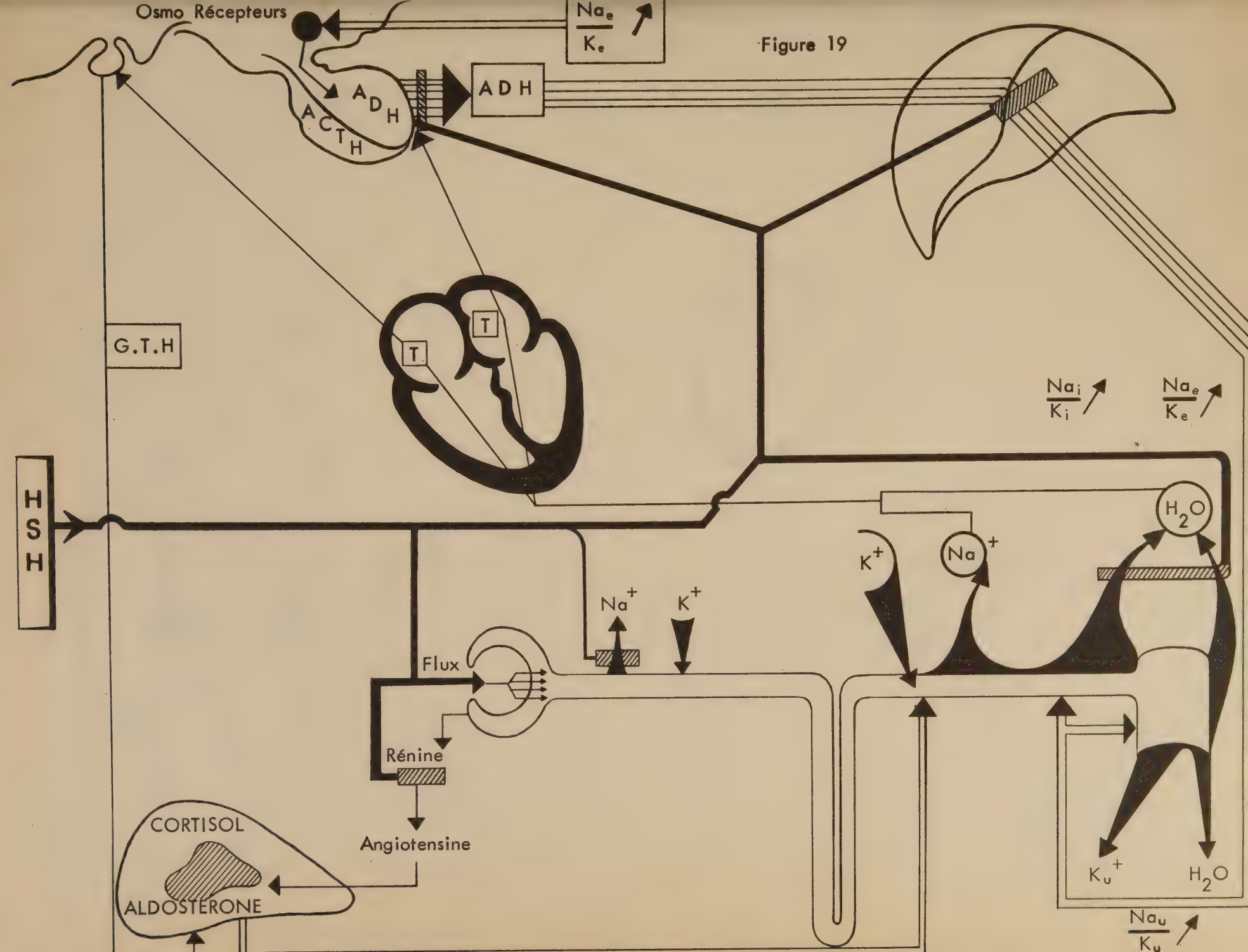
  Elle sera corrigée par l'administration de D.O.C.A. ou, mieux, d'aldostérone, associée à une rééquilibration ionique. L'hémisuccinate d'hydrocortisone, en diminuant la sécrétion et favorisant l'inactivation de l'A.D.H. provoque une diurèse aqueuse.

- La chute isolée de la sécrétion de cortisol s'observe lors de surrénalectomie unilatérale pour maladie de Cushing ou lors de tumeurs surrénales riches en spongiocytes. L'hypersécrétion de l'A.D.H. et la sécrétion normale d'aldostérone entraîneront une hypokaliémie, une natrémie normale ou augmentée, une hyperkalicytie (figure XIX) et une hyperkaliurie. L'hypokaliémie peut être aggravée par de nombreux facteurs : dilatation gastro-

../...

Figure 18


Osmo Récepteurs
Na_e / K_e
ACTH
ADH
T
H_2O
Na_i / K_i
Na_e / K_e
H_2O
Na^+
K
Na
K
Cortisol
Na
K
Na
Na^+
H_2O
CORTISOL
ALDOSTERONE
Na_u / K_u


Osmo Récepteurs
$\frac{Na_e}{K_e}$ ↗
Figure 19
ADH
A_{DH}
ACT_H
G.T.H
T
T
HSH
$\frac{Na_i}{K_i}$ ↗
$\frac{Na_e}{K_e}$ ↗
H_2O
K^+
Na^+
Na^+
K^+
Flux
Rénine
Angiotensine
CORTISOL
ALDOSTERONE
K_u^+
H_2O
$\frac{Na_u}{K_u}$ ↗

duodénale, aspiration gastrique, traitement diurétique, alcalinisation et respiration artificielle. L'hypoglycémie associée devra être surveillée et corrigée. L'augmentation globale de l'eau porte essentiellement sur le secteur extracellulaire et peut aboutir finalement à une hyponatrémie relative avec oedème.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone remplaçant le cortisol absent, associée à une rééquilibration ionique et aux diurétiques"sodés", corrige le déséquilibre très rapidement. L'administration d'A.D.H. ou d'aldostérone est formellement contre-indiquée.

c) Excès d'hormones corticosurrénaliennes

- Hyperaldostéronisme

Qu'il soit primitif (syndrome de Cohn) ou secondaire à la destruction hépatique insuffisante de l'hormone (cirrhose, asystolie), il entraîne une hypernatrémie, une hypokalicytie et une hypomagnésiémie .

L'hyperosmolarité engendrée malgré la réduction primitive de la sécrétion d'A.D.H. diminue la diurèse et augmente la volémie. Le rapport Na_e/Na_i est augmenté. La régulation se fera secondairement, par l'action de la volémie et du déséquilibre ionique, sur les complexes : rénine-angiotensine-aldostérone et neuro-épiphyse-glomérulotrophine-aldostérone . Ceci explique pourquoi l'hypertension purement minéralo-corticoïde est rare en l'absence d'hypersécrétion de rénine.

Dans certains hyperaldostéronismes secondaires, sans hypertension artérielle (cirrhoses et asystolies), on observe une action bénéfique de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses importantes. Il induit une puissante diurèse sodée

../...

qui peut être due à plusieurs mécanismes dont certains sont encore hypothétiques.

L'activation de la destruction de l'aldostérone au niveau du foie par l'hydrocortisone est incontestable. La diurèse aqueuse et potassique par action glomérulaire et tubulaire a déjà été envisagée ; l'augmentation de l'excrétion sodée pourrait être due à une diminution de la réabsorption tubulaire proximale. La diminution de sécrétion et l'inactivation rapide de l'A.D.H. par le cortisol favorise conjointement l'excrétion aqueuse.

Enfin, on a invoqué une action directe du cortisol sur le tube distal inhibant l'action de l'aldostérone sur la réabsorption du sodium lorsque l'hypokaliémie est importante. Ce fait semble d'ailleurs plus ou moins vérifié par la résistance à l'hormone antidiurétique de la polyurie (due à l'hypokaliémie) observée entre le 4ème et le 15ème jour des surcharges expérimentales en aldostérone. Enfin, il semble que la rétention de sodium soit liée à l'existence d'une protéine de transport spécifique, l'action de l'aldostérone exigeant une synthèse accrue de protéine qui pourrait être empêchée par l'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses. Cette dernière se conduit, dans ce cas, comme un diurétique sodé puissant.

- Excès de cortisol

La maladie de Cushing est caractérisée par l'existence de troubles des métabolismes protidique, lipidique et glucidique : hyperazotémie, hyperazoturie, hyperglycémie avec glycosurie partiellement résistante à l'insuline et l'hyparcalciurie en font un syndrome très caractérisé.

../...

Le diabète stéroïde est dû à l'administration prolongée ou à de très fortes doses (25 mg/kg) pendant plusieurs jours. Il exige de plus certaines conditions, en particulier, une insuffisance pancréatique ou une surcharge glucidique. Ce diabète hyperglycémique et glycosurique relativement résistant à l'insuline est rarement acidosique ; il est transitoire et cède à l'arrêt du traitement.

Cette action diabétogène est utilisée pour déceler des anomalies mineures de la tolérance au glucose. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée après administration de cortisol peut révéler un diabète latent.

La thérapeutique est basée sur l'insulinothérapie et l'arrêt du cortisol dès que cela est possible.

B - Pathologie pancréatique

1) Hypo-insulinémie

L'administration de fortes doses de cortisol chez le diabétique aggrave souvent le diabète. L'hyperglycémie et la glycosurie augmentent. La résistance à l'insuline s'accroît. Il ne semble pas que ce soit générateur de cétose.

a) Le coma acido-cétosique

Son traitement repose sur l'insuline, l'utilisation de tampons, la correction de troubles hydro-électrolytiques. La glycosurie et la cétosurie, l'ionogramme, la glycémie, la réserve alcaline et le pH sanguin sont les bases fondamentales de la surveillance du traitement. Le collapsus cardio-vasculaire nécessite la mise en route, pour certains, de vasopresseurs avec quelques succès. L'hémisuccinate d'hydrocortisone permet de ne pas aggraver une acidose déjà instable en corrigeant le collapsus de façon efficace.

../...

L'administration de fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone imposera le réajustement du traitement insulinique. Le coma hyperosmolaire, toujours à redouter, doit faire surveiller attentivement la glycémie.

b) Le coma hyperosmolaire

Il survient généralement chez des sujets âgés au diabète inconnu ou chez l'adulte ayant un diabète latent. L'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose, lors du traitement d'un désordre pathologique aigu entraîne une polyurie glycosurique.

Deux éléments caractérisent ce coma d'origine humoral :

- l'absence d'acidocétose ; le pH et la réserve alcaline sont normaux ou à peine abaissés ; la cétonurie et la cétonémie sont nulles ou discrètes
- l'hyperosmolarité du plasma due à une hyperglycémie considérable (parfois égale ou supérieure à 100 g p.1000)

Les désordres hydroélectrolytiques sont constants :

- la natrémie peut atteindre 150 mEq par litre
- la chlorémie varie entre 105 et 115 mEq par litre
- la kaliémie est normale ou peu augmentée

L'hyperprotidémie et l'élévation de l'hématocrite sont dus à la déshydratation du secteur vasculaire. L'hyperazotémie et la protéinurie sont les témoins d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Le coma est profond et peut être accompagné de crises convulsives liées aux désordres intracellulaires cérébraux engendrés (collapsus cellulaire et ventriculaire). Le pronostic est grave. L'évolution dépend des collapsus ou de l'insuffisance rénale.

../...

Le coma est dû à l'hyperosmolarité du secteur extracellulaire. Le glucose ne pénétrant pas dans la cellule, il se produit un appel d'eau vers le sang. La diurèse osmotique ne rend pas possible l'hypervolémie qui devrait en résulter. La diurèse est essentiellement aqueuse contenant très peu d'électrolytes. L'hypertonie engendrée inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique post-hypophysaire. En conséquence, la sécrétion d'aldostérone est augmentée aggravant tous les troubles.

Le traitement repose sur la perfusion de soluté glucosé hypotonique à 2,5 p.100, l'insuline, la correction d'une hypokaliémie démasquée par le retour à la normale de la volémie. Les corticoïdes sont, ici, bien sûr, totalement contre-indiqués.

2) Hyperinsulinémie-hypoglycémie

Un adénome Langerhansien et l'hyperinsulinémie qu'il entraîne peut être responsable d'un coma hypoglycémique. Mais les autres comas hypoglycémiques ne doivent pas être négligés, en dehors d'une hypersécrétion d'insuline primitive. Les insuffisances hépatiques, les insuffisances surrénales, les insuffisances hypophysaires et hypothalamiques, jointes aux déficits d'apport glucosé, peuvent être responsables d'un syndrome identique.

Le cortisol, en inhibant la phosphorylation du glucose dans les cellules, s'oppose à l'insuline. Son action sur la néoglycogénèse et la synthèse du glycogène hépatique a déjà été étudiée. L'hypoglycémie aiguë entraînera, dans tous les cas où cela est possible, une stimulation de sécrétion de glucagon, d'A.C.T.H., de cortisol et de catécholamines.

../...

L'absence de certains facteurs (glucagon, cortisol) ou la nocivité à long terme des autres (catécholamines) nous permettent d'entrevoir les conséquences dramatiques de cette agression. La cellule cérébrale, pauvre en glycogène, est rapidement épuisée. Son intégrité est alors menacée. La persistance de sécrétion de catécholamines aggrave encore la situation déjà très menacée par les désordres métaboliques habituels de la maladie post-agressive.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, par ses actions métaboliques, diminue les conséquences organiques de l'agression. De plus, son action directe sur le métabolisme des glucides favorisera la correction rapide de l'hypoglycémie. Il est évident que la thérapeutique instituée doit comporter, outre l'apport glucosé et la corticothérapie, une rééquilibration hydro-électrolytique jointe à l'antibiothérapie et, parfois, au glucagon.

3) Diminution de sécrétion de glucagon

L'action hyperglycémique du glucagon est due à une augmentation d'activité phosphorylasique au niveau du foie. En outre, il favorise la synthèse des glucocorticoïdes par formation de 3'5' A.M.P. . L'absence de glucagon sécrété provoque une diminution du cortisol endogène et une absence de transformation du glycogène en glucose-1-phosphate. L'action nocive des catécholamines est accrue alors que les effets vasculaires sont diminués (moins cependant que lors d'une hypoglycémie par insuffisance corticosurrénalienne). Son administration thérapeutique doit faire partie des états hydroglycémiques aigus au même titre que l'apport glucido-protidique, la correction des troubles hydro-électrolytiques (ions K^+ , Mg^{++}) .
L'hémisuccinate d'hydrocortisone renforcera et prolongera l'action du traitement.

../...

C - Pathologie thyroïdienne : la crise thyrotoxique

1) Rappel physiopathologique

Le mécanisme intime du coma de la crise thyrotoxique est mal connu. Son déclenchement nécessite l'intervention d'un certain nombre de facteurs locaux ou généraux induisant le déséquilibre (arrêt du traitement, infection, états toxi-infectieux, acidose diabétique , hypoglycémies, métastases). La tachycardie, la fièvre, l'adynamie qui l'annonce, confirment bien l'action directe de l'hyperthyroïdie et non pas de l'hypothyroxinémie relative ou absolue (MAHAUX).

L'action des hormones sur le métabolisme oxydatif est en rapport avec la synergie thyro-catécholamine et l'épuisement surrénalien par augmentation de consommation et stimulation excessives.

Le coma plus ou moins profond est toujours accompagné de fièvre, de tachycardie impressionnante et d'une hypotonie musculaire extrême avec chute du maxillaire. L'élévation des chiffres tensionnels avec augmentation de la différentielle avec conservation du rythme sinusal pourront faire place à une tachyarythmie annonciatrice de l'insuffisance cardiaque et du collapsus.

Les résultats biologiques montrent des taux d'électrolytes variables. L'hypokaliémie, incriminée à l'origine du coma, est inconstante ou modérée.

Une modification du métabolisme normal, au niveau des tissus périphériques, pourrait être à l'origine de déclenchement de la crise (WAHLBERG, WIENER). L'activation des facteurs cellulaires favorisant le découplage oxydation-phosphorylation n'a pas été confirmée. L'accélération des phénomènes de déiodination,

../...

l'augmentation de la labilité de la liaison des hormones aux protéines intra ou extracellulaires sont possibles (LAMBERG).

La consommation de cortisol et sa stimulation sont objectivées par l'augmentation, le maintien puis l'effondrement de la cortisolémie et des stéroïdes urinaires.

La synergie thyro-catécholamines n'est pas contestable, l'hypersensibilité vasculaire à la noradrénaline la souligne ainsi que, sous sympathicoplégie, la disparition des signes cardiaques et des troubles de l'agitation. L'aggravation du syndrome au niveau des mitochondries et des lysosomes est considérable. L'augmentation des oxydations et le rendement énergétique intramitochondrial proportionnellement plus faible, peuvent aboutir à un excès d'oxydation comme en témoignent la consommation accrue d'oxygène et l'hyperproduction d'énergie et de chaleur.

Le découplage de la phosphorylation oxydative,dont les répercussions sur les ribosomes sont évidentes, empêchera l'utilisation de cette énergie. L'action des catécholamines l'aggrave encore, l'hyperlactacidémie, les désordres au niveau des lysosomes, aboutissent à la nécrose cellulaire. En effet, lors d'autopsies, on a pu constater l'existence de nécrose centrolobulaire hépatique, d'atrophie ou de lésions nécrotico-hémorragiques surrénales et myocardiques et de suffusions hémorragiques digestives. L'épuisement surrénalien et le déficit en glycogène hépatique sont les deux phénomènes aggravants.

L'action de la cortisone, par contre, chez le sujet normal, réduit l'accumulation d'iode dans la thyroïde et semble freiner la transformation de la tétra-iodothyronine en tri-iodothyronine plus active. L'observation d'hypothyroïdies corticogéniques confirme cette action. A fortes doses, l'action du cortisol sur les membranes lysosomiales, sur la réutilisation des déchets métaboliques (réduction de N.A.D.P. et oxydation

../...

secondaite de N.A.D.H_2) relance et équilibre l'activité mitochondriale et ribosomiale. Son action cardiovasculaire, hydro-électrolytique, néoglycogénique, hypothermisante et myorelaxante en fait une thérapeutique de choix.

2) Traitement

Les corticoïdes méthylés ou fluorés, moins réducteurs de N.A.D.P. à action minéralo-corticoïde réduite, auront un effet moins net.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est ici le corticoïde de choix. Les doses employés seront très élevées (10 à 150 mg/kg/24 heures) réparties en injections répétées toutes les deux heures, la première injection étant le double des autres. Il ne dispense pas de la réserpine associée à l'apport hydrique, glucidique, calcique, magnésien et potassique en fonction des désordres hydro-ioniques. L'iode et les antithyroïdiens, pour certains utilisables pendant la crise, prendront le plus souvent le relais lors de l'amélioration.

D - Pathologie neuro-endocrinienne sympathomimétique

L'amélioration des polyarthrites chroniques évolutives après agressions diverses (intervention chirurgicale, anesthésie générale) permet à HENCH de soupçonner la mise en jeu possible corticosurrénalienne par stimulation sympathique.

1) Le phéochromocytome

La symptomatologie caractéristique des crises sympathomimétiques est due à la sécrétion de catécholamines (à prédominance de noradrénaline) par la tumeur. Elles peuvent être spontanées ou déclenchées par un stimuli quelconque : cortical, hypothalamique, bulbaire ou médullaire. La persistance d'une hypertension artérielle inversée par la régitine nous permet de

../...

suspecter le diagnostic. Il sera confirmé par les examens biologiques et radiologiques.

Les sécrétions de C.R.F. et d'A.C.T.H. hypothalamo-hypophysaires, nettement augmentées, provoquent une hypersécrétion corticosurrénalienne. L'ablation de la surrénale diminue brutalement la quantité d'hormone circulante. C'est la raison pour laquelle il semble logique d'administrer du cortisol à dose suffisante en per et post-opératoire . Ceci est évidemment indépendant des corrections tensionnelles par la régitine ou un sympathomimétique lors de la mobilisation ou après l'ablation de la tumeur. l'hémisuccinate d'hydrocortisone en post-opératoire, à fortes doses, diminuera la quantité de drogues sympathomimétiques utilisées. Son action minéralo-corticoïde est, ici encore, bénéfique et le fait préférer aux corticoïdes méthylés ou fluorés.

2) Les grands désordres neuro-végétatifs

a) Déséquilibres neuro-hormonaux entraînés par l'agression prolongée

Depuis la drescription, par REILLY, du syndrome qui porte son nom, la physiopathologie dans les réactions de l'organisme aux agressions s'est peut-être compliquée mais, surtout, précisée. Bien des points restent pourtant encore obscurs. Nous retiendrons de ce syndrome les manifestations hémorragiques et les raisons du succès de la thérapeutique corticosurrénalienne.

- Rappels physiopathologiques

. Catécholamines

La libération brutale d'hormone sympathomimétique par la surrénale entraîne une vaso-constriction du territoire splanchnique. Les centres diencéphalo-hypothalamo-

.../..

hypophysaire, bulbaire et médullaire entraînent une sécrétion d'adrénaline par l'intermédiaire des nerfs splanchniques.

La stimulation des centres peut se faire par voie réflexe ou humorale. L'adrénalino-sécrétion, par voie réflexe, se déclenchera lors d'excitations périphériques intenses (émotion, douleurs). Elles stimuleront, par la voie nerveuse ascendante, la formation réticulaire et déclencheront l'activité des centres.

Par voie humorale, l'hypoglycémie, l'anoxie, l'hypercapnie, l'acidose, l'adrénaline elle-même, peuvent exciter l'hypothalamus et la formation réticulaire donc les centres adrénalino-sécréteurs.

. C.R.F. - A.D.H.

La stimulation diencéphalo-hypophysaire entraîne une hypersécrétion d'A.C.T.H. et une augmentation du C.R.F. hypothalamique.

L'hypersécrétion cortico-surrénalienne(cortisol) se poursuivra jusqu'à épuisement de la glande.

L'analogie structurale C.R.F.-vasopressine entraîne une diminution de la diurèse.

. Angiotensine

L'hypovascularisation rénale provoque la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire. Cette dernière libère l'angiotensine I de l'angiotensinogène. L'angiotensine I, en perdant ses deux derniers acides aminés, devient l'angiotensine II qui accroît la vaso-constriction et stimule la sécrétion d'aldostérone.

Le barrage post-sinusoïdal hépatique (vaso-constriction) entraîne l'absence de destruction d'aldostérone, d'A.D.H. et de cortisol. L'anoxie, l'adrénalinémie, en agissant sur les centres diencéphaliques, augmentent encore la vaso-constriction.

/

. Histamine

Les catécholamines entraînent une augmentation de sécrétion de l'histamine et favorisent sa sortie extracellulaire.

. Sérotonine

Il en est de même de l'augmentation de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane. Son expulsion des granules intracellulaires, puis de cellules, aggrave encore les lésions ; au niveau des formations diencéphaliques et hypothalamiques, elle augmente la sécrétion de C.R.F. et d'A.C.T.H..

Son action vasculaire se traduit par l'augmentation de la perméabilité capillaire. La dilatation capillaire, associée à la vaso-constriction veineuse et artériolaire, aggravera l'évolution. La vaso-constriction intense des vaisseaux pulmonaires provoque une diminution de pression au niveau des veines et une baisse du remplissage du coeur gauche. L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire peut engendrer un oedème pulmonaire. Seul, l'accroissement du débit coronarien est bénéfique.

Sur l'appareil respiratoire, la broncho-constriction aggrave l'hypoxie.

La vaso-constriction rénale, enfin, augmente la sécrétion de rénine . La sérotonine est contenue, aussi, dans les plaquettes. Son action sur la coagulation est mal connue mais il est possible qu'elle soit responsable de l'hypofibrinémie.

Ses récepteurs spécifiques sont distincts de ceux de l'histamine, de l'angiotensine, de la bradykinine, et agissent pour leur propre compte.

../...

Sa mise en jeu, par stimulation nerveuse ou cellulaire, est locale lors des phénomènes inflammatoires ou anaphylactiques; par contre, lors de la réaction antigène-anticorps ou de l'agression microbienne, sa libération est générale par la lyse des plaquettes. On conçoit combien son rôle est déterminant dans les thrombopénies aiguës, les purpuras infectieux, allergiques ou inflammatoires, les coagulopathies de consommation secondaire, les toxi-infections.

Muqueuse digestive

Au niveau du tube digestif, elle est contenue dans les cellules sous-muqueuses. Au niveau de l'intestin, elle est vaso-constrictive et péristaltigène ; au niveau de l'estomac, elle inhibe la sécrétion gastrique.

Les interactions sont complexes entre sérotonine, amine catéchique, histamine et kinines. Ses actions vasculaires locales (vaso-constriction, puis, oedème et dilatation) jointes à celles des autres vaso-constricteurs expliquent, en partie, la détérioration des tissus digestifs. La prédominance de certains facteurs sur d'autres détermine localement le type des lésions observées. La gastrite hémorragique peut être associée ou non à des phénomènes oedémateux, à un purpura, à des micro-ulcérations disséminées, à des ulcérations muqueuses vraies ou à la desquamation de la muqueuse gastrique. Ces mêmes phénomènes se retrouvent tout au long du tractus digestif.

Il s'agit parfois d'un véritable ulcère gastrique ou duodénal dont la perforation est possible.

../...

Les phénomènes nécrotiques et hémorragiques peuvent siéger dans tout le territoire splanchnique. Ils associent une nécrose centro-lobulaire hépatique, une nécrose corticale rénale à une nécrose hémorragique des cortico-surrénales responsables de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

Système nerveux

Au niveau de ce dernier, les lésions purpuriques, hémorragiques, infactoïdes, nécrotiques ou oedémateuses ont été bien étudiées par les neuro-chirurgiens. Elles siègent généralement sur le diencéphale ou l'hypothalamus. L'excitation directe de ces derniers peut d'ailleurs reproduire les mêmes lésions digestives.

Tous ces mécanismes lésionnels sont aggravés par les désordres ioniques, l'acidose, l'anoxie et l'hyperlactacidémie, toujours présents.

L'oedème cérébral aggrave ce syndrome et n'a pas que des causes neuro-chirurgicales. L'irritation hypothalamique existe aussi en chirurgie abdominale. Les mésos intestinaux contiennent, en effet, des plexus sympathiques d'où peut partir le phénomène primitif.

L'agression anesthésique en l'absence de protection neuro-végétative peut, elle aussi-, engendrer l'hypersécrétion adrénalinique primitive. L'hypoventilation per-opératoire engendre l'acidose, l'hypercapnie et l'anoxie. De même, peuvent en être responsables les septicémies tellesque les méningococcémies (purpura fulminans), les streptococcémies ou les septicotoxinémies à germes Gram négatifs. Les trop nombreuses étiologies traumatiques, neuro-chirurgicales, ventilatoires, cardio-vasculaires, toxi-infectieuses, immunopathologiques,

../...

pharmacologiques, anaphylactiques et métaboliques, ne seront pas détaillées.

- Traitement

Outre le traitement causal, on associera à la reconstitution d'une masse sanguine circulante toujours diminuée, à l'antibiothérapie, à la correction des désordres hydro-électrolytiques, voire à l'association de thérapeutique à visée plus spécifique (telle que l'hydergine), la thérapeutique cortisonique à très fortes doses.

Les corticoïdes, réducteurs, semblent, en effet, pouvoir limiter, arrêter ou inverser la majorité des troubles. Leur action sur la coagulation, les parois capillaires, la membrane cellulaire et le cément intercellulaire, permet l'arrêt des hémorragies capillaires dans la majorité des cas. Ses actions anti-inflammatoires, anti-oedémateuses, anti-histaminiques et excito-corticale , à l'échelon cérébral, jointe à la diminution des troubles engendrés par la sérotonine et à la correction relative des désordres circulatoires (hépatiques et rénaux) font de l'hémisuccinate d'hydrocortisone la thérapeutique de choix. Il doit être utilisé à des doses de 5 à 50 mg/kg, voire plus, dans les 24 heures, de préférence aux dérivés méthylés ou fluorés.

b) Le syndrome pâleur-hyperthermie

- Physiopathologie

Sa survenue post-opératoire chez l'enfant peut être due à de nombreuses causes pathologiques mais, aussi, anesthésiologiques.

Immédiatement après l'action nocive extérieure, l'importance de l'énergie catabolique de l'organisme pour rétablir l'équilibre antérieur varie proportionnellement à ses possibités réactionnelles.

../...

L'anesthésie sera toujours aussi peu agressive que possible associant une oxygénation et une ventilation parfaite au contrôle strict et au remplacement de la masse sanguine, hydrique et électrolytique per opératoire . Il est souhaitable d'utiliser les inhibiteurs neuro-végétatifs destinés à protéger l'organisme lorsque c'est un organisme perturbé qui aborde l'agression chirurgicale car ces réactions post-opératoires peuvent devenir totalement pathologiques.

Les vagolytiques (asséchant les muqueuses), la fragilité des mécanismes thermo-régulateurs chez l'enfant, la sécheresse ambiante, le petit retard hydrique, la douleur, la poussée fébrile post-opératoire, sont autant de facteurs difficilement contrôlables.

L'hyperthermie accroît les processus oxydatifs ; la stimulation directe du centre diencéphalo-hypophysaire persiste ; l'organisme asséché ne transpire pas ; la vasoconstriction cutanée empêche la thermolyse. Ce nouvel état agit pour son propre compte comme une agression supplémentaire. La sympathicotonie s'accroît, les oxydations et la consommation d'oxygène aussi. Le cercle vicieux est fermé. Le point critique sera atteint lors de la faillite fonctionnelle d'un organe épuisé (corticosurrénale, par exemple). Le collapsus et la défaillance cardiaque succèderont à l'hypertension, à la tachycardie. Le syndrome pâleur-hyperthermie est l'image même du "cercle vicieux". Ses propres réactions défensives conduiront rapidement l'enfant à l'épuisement et au collapsus fatal si une thérapeutique ne vient pas briser cette surenchère pathologique.

../...

- Traitement

Il doit être préventif. Malgré tout, la surprise est possible.

La rééquilibration hydrique, ionique, thermique, énergétique devra être assurée le plus vite possible. L'administration de solutés glucosés est urgente, associée au potassium ou magnésium, au sodium, en fonction de l'ionogramme, au sang si besoin, ainsi que la vitaminothérapie (C, B1, B6) .

L'hypothermie pharmacologique et physique vient rompre le "cercle vicieux" par son action inhibitrice neuro-végétative. La thermolyse est augmentée par le refroidissement externe. L'homéostasie se rétablira lentement.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, en diminuant les oxydations énergétiques et en favorisant la néoglycogénèse, bloque cet hypercatabolisme. En favorisant la circulation capillaire et en changeant la répartition de la masse sanguine, elle favorise la thermolyse. Enfin, son action myorelaxante, même mineure, diminue ou inhibe le frisson. Finalement, elle agira sur les effecteurs à la place des catécholamines. Les centres diencéphalo-hypophysaires sont freinés. Les sécrétions de C.R.F., d'A.C.T.H. baissent. Celle d'A.D.H. diminue aussi s'il n'y a pas d'hypovolémie ou d'hyponatrémie.

L'administration d'actinomycine D, à forte dose, chez un enfant, peut entraîner ce syndrome, même en cas d'absence de désordres pathologiques antérieurs, par inhibition de l'action des hormones corticosurrénaliennes et antéhypophysaires . Nous avons observé ce cas chez un enfant

../...

de 4 ans ayant reçu des doses considérables en injections intraveineuse et, surtout, péritonéale. Huit heures après l'intervention, la température centrale est montée à 42°, le pouls incomptable a fait place, avant notre arrivée, à l'arrêt cardiaque; un deuxième cas semblable a été évité par l'administration de 20 mg/kg/24 heures d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

C H A P I T R E VI.

HYDROCORTISONE ET FONCTION RESPIRATOIRE

I - ACTIONS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE NORMALE

A - Sur le système broncho-alvéolaire

L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose sur l'appareil pulmonaire non pathologique semble mineure. Elle induit parfois une petite hypertonie du muscle lisse trachéal ou reste sans action. Elle n'est jamais broncho-dilatatrice active. L'arrêt de la sécrétion du mucus bronchique peut entraîner une diminution de la motilité des cils vibratils. Les échanges au niveau de la membrane alvéolo-capillaire sont peu modifiés. La fréquence ventilatoire est diminuée lors de l'utilisation de fortes doses (20 mg/kg) .

Les doses faibles ne font pas varier l'amplitude ventilatoire, les doses moyennes (2 à 5 mg/kg) l'augmentent et les doses élevées (20 à 60 mg/kg) la diminuent. Cedernier effet serait dû à une action myorelaxante entraînant une diminution du tonus diaphragmatique ou, pour certains, à une baisse de la sensibilité à la distension des "strecht-receptors" alvéolaires. En fait, ces variations jouent relativement peu lors de l'utilisation clinique.

B - Sur la circulation pulmonaire

La diminution du tonus artériolaire, le renforcement du tonus capillaire, la modification de la répartition de la masse sanguine circulante (mise en parallèle des résistances) entraînent une augmentation du débit circulatoire. L'absence de variation de pression dans les veines pulmonaires témoigne d'un meilleur remplissage cardiaque gauche, favorisé d'ailleurs par son action chronotrope négative.

../...

L'augmentation de débit cardiaque droit compense la diminution des résistances sans qu'il y ait de changement de pression dans l'artère pulmonaire. Ce qui correspond à nos connaissances sur la régularisation de la vasomotricité artérielle pulmonaire classée par AHLQUIST dans les types mixtes (α et β récepteurs), par LABORIT dans les structures C .

../...

II - ACTIONS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE PATHOLOGIQUE

A - Action sur l'appareil respiratoire

L'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone supprime l trachéo-bronchospasme provoqué chez le cobaye par une injection d'histamine et chez le chat par une injection d'acétylcholine (LEFCOE). Ce fait semble dû à une dépolarisation membranaire, favorisant l'action sympathomimétique hypotonisante, des catécholamines. La cellule hyperpolarisée est, en effet, inexcitable.

L'action anti-inflammatoire provoque une régression de la prolifération des fibroblastes et de leur différenciation. L'inhibition de la hyaluronisase, de la formation du fibrinogène et des mucopolysaccharides, entraînent une diminution de la synthèse de la substance fondamentale. L'augmentation du tonus capillaire, le blocage de la réponse à l'histamine, l'opposition relative à l'action de la sérotonine sur ses effecteurs, permettent de protéger l'intégralité des parois capillaires. Il s'ensuit un arrêt de l'exsudation plasmatique.

La diminution de la diapédèse leucocytaire n'est pas accompagnée de variations morphologiques ou chimiques des polynucléaires dont l'action reste identique (les agents antimicrobiens non spécifiques qu'ils contiennent sont en proportion normale). Les facteurs bactéricides du sérum et les opsonines ne sont pas modifiés. La phagocytose par le système réticulo-endothélial est peu diminuée. L'inhibition de protamine, d'histone, de spermine et d'interferon, nous permet de comprendre la dissémination des affections à germes Gram positif, de la tuberculose, ainsi que l'aggravation des affections virales au stade initial.

../...

Son action anti-histaminique est due à l'inhibition de la resynthèse de l'histamine dans le mastocyte après libération. L'imperméabilisation de la membrane cellulaire permet la relance de la "pompe à ions" et protège les cellules non lésées. La diminution de la sclérogénèse est un facteur favorable. Le retard de cicatrisation semble peu important. L'inhibition du système mucineux est bénéfique.

B - Sur la circulation pulmonaire

La diminution de l'exhémie plasmatique intra-alvéolaire (oedème aigu ou subaigu du poumon) est due à l'imperméabilisation des parois capillaires, à la baisse de pression artériolo-capillaire (redistribution de la masse sanguine) jointes à la régression de l'oedème interstitiel d'origine inflammatoire. L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en fonction des étiologies infectieuses, toxiques, allergiques, anaphylactiques, traumatiques ou hémodynamiques sera envisagée ultérieurement.

../...

III - UTILISATION DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE DANS LES DETRESSES VENTILATOIRES

A - Généralités

TURIAF, SADOUL, WELLER ont constaté les actions anti-inflammatoires, anti-exsudatives, antisécrétoires, anti-allergiques, antihistaminiques et partiellement antisérotoniniques de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. La régression de l'oedème constitué, l'arrêt de processus destructif, la diminution de la sclérose et de la fibrose secondaire, en font une thérapeutique de choix de tous les phénomènes aigus inflammatoires, infectieux, allergiques ou traumatiques. Son action sur les membranes lysosomiales et cellulaires diminue la destruction tissulaire. Il sera d'autant plus efficace que les phénomènes sont plus aigus et traités plus précocement. La dissémination bactérienne tissulaire sera évitée par l'antibiothérapie. La persistance de la phagocytose réticulo-endothéliale, de l'activité leucocytaire des composés bactéricides et des opsonines, limite le risque de dissémination à distance.

La diminution de l'oedème et de la sécrétion de mucus, la dilatation capillaire, favorisent la circulation pulmonaire et les échanges gazeux.

Enfin, son action au niveau des séreuses est identique ; on conçoit alors son intérêt dans les épanchements. Son action inhibitrice de la constriction bronchique due à l'acétylcholine ou à l'histamine est associée à une diminution de l'activité de la sérotonine. Son action diurétique hydrosodée est bénéfique ; enfin, il entraîne la reprise fonctionnelle d'activité de la cellule hyperpolarisée par la sortie de potassium intracellulaire et l'imperméabilisation de la membrane.

../...

B - La maladie asthmatique

1) Rappel physiopathologique

La survenue brutale de la crise bradypnéique à prédominance expiratoire, due à la broncho ou à la bronchiolo-constriction, font de la crise d'asthme un phénomène pathologique de survenue irrégulière, brutale, de sédation plus ou moins rapide. Sa reproduction par l'acétylcholine, son inhibition par les sympathomimétiques in loco, l'oedème muqueux local, l'hypersécrétion éosinophile secondaire et le retentissement à long terme sur l'appareil respiratoire, en font une infirmité souvent grave.

La réactivité spéciale de l'organisme à l'allergie est à la fois différente et excessive par rapport à ce qu'il est convenu d'admettre comme normal. L'ampleur et la rapidité de la réponse aux stimulus est susceptible de variation considérable d'un jour ou d'un moment à l'autre, chez le même sujet et d'un sujet à l'autre.

L'origine génétique est fréquemment retrouvée. La maladie peut être révélée ou majorée par de nombreux facteurs (psycho-affectifs, hormonaux, nutritionnels,...) et, tout spécialement, par la répétition des crises.

On conçoit, dans ce cas, qu'une règle absolue soit de ne jamais laisser durer un asthme dont les crises se répètent souvent. Les causes aggravantes, psychiques ou organiques, devront être supprimées. La modification des régulations neuro-endocriniennes, le mécanisme enzymatique de l'équilibre hormonal, devront être, dans la mesure du possible, corrigés ou modifiés.

Il est possible de reproduire des crises à peu près semblables mais pourtant légèrement différentes les unes des autres, chez l'animal.

../...

La sérotonine, l'histamine, l'acétylcholine, la nicotine, la substance P , l'angiotensine, la bradykinine, agissent sur leurs récepteurs spécifiques. La multiplicité des terminaisons nerveuses, les plexus, les formations ganglionnaires, rendent difficile l'interprétation exacte des phénomènes. L'action semble prépondérante sur les formations nerveuses intramurales. Les inhibitions à distance lors de la stimulation locale d'une même formation tissulaire (tube digestif) en montrent la complexité (l'excitation de la musculature lisse intestinale par injection de sérotonine in situ inhibe le péristaltisme gastrique). La stimulation nerveuse directe ou par différents intermédiaires situés aux échelons réticulaire ou hypophysaire, peut être la conséquence de stimuli corticaux, réticulés ou organiques périphériques.

On conçoit donc que la résultante locale broncho-pulmonaire puisse varier selon le stimulus, la substance sécrétée et son mode de sécrétion. Elle dépend de l'association à des degrés divers des phénomènes vaso-moteurs, des troubles d'hypersécrétion glandulaire et de la diminution du calibre bronchique classiquement rapporté dans l'asthme uniquement à un spasme des muscles lisses, mais dans laquelle on laisse actuellement une place importante aux phénomènes vaso-moteurs (oedème) et sécrétoires (BENDA, DESCOMPS, TURIAF).

Les interactions complexes entre sérotonine, amines catéchiques, histamine, kinine sont encore loin d'être ordonnées.

Quelle que soit la théorie, on a pu considérer qu'il est possible d'agir tout au long d'une chaîne de réactions diverses :

- soit en supprimant ou atténuant l'information (protection contre l'allergène ou accoutumance par désensibilisation spécifique)

../...

- soit par des médicaments symptomatiques correctifs des réactions allergiques

- soit, enfin, en agissant :
  . sur le système nerveux, récepteur et intégrateur possible des informations nocives
  . sur les mécanismes enzymatiques et humoraux
  . sur les régulations endocriniennes hypothalamo-cortico-surrénaliennes

Il semble que H.DESCOMPS ait obtenu des résultats remarquables sur ces trois derniers points grâce à des infiltrations de xylocaïne rétro-styliennes.

L'hypertonie de l'axe hypophyso-corticosurrénalien pendant la crise est constant (D.BRILLE, BRUN, KILOTZ, KOURILSKY, PERRAUD, TURIAF). Il peut entraîner, par gaspillage hormonal, une insuffisance surrénale réflexe entre les crises. Ces hypocorticismes dynamiques sont graves ; ils sont liés à des troubles ventilatoires rapidement importants par la répétition des crises. La corticosurrénale a perdu, dans ce cas, sa souplesse d'adaptation aux situations difficiles et n'est plus capable de conserver un niveau sécrétoire moyen suffisant.

La protection contre les stimulations, les désensibilisations spécifiques, la tranquillisation psychothérapique ou pharmacologique, la correction ou le traitement d'une épine irritative organique locale ou générale, ne sont pas toujours suffisants . Les dilatateurs bronchiques (procaïne, aminophylline) ne permettent, souvent, que de passer un cap.

Il est tentant de recourir alors à la corticothérapie comme traitement de fond. Son activité modératrice des réactions des effecteurs (anti-oedémateuse, anti-inflammatoire, anti-sécrétoire) s'ajoute à son action compensatrice des réactions

../...

antigène-anticorps et de ses conséquences. Enfin, lors d'hypertonie et d'hyperactivité corticosurrénale, la modération du fonctionnement basal de la glande permet d'éviter parfois des phénomènes explosifs dangereux .

L'ensemble de ces phénomènes, qui ne représente qu'une part modeste de la physiopathologie de cette maladie organique et psychomatique, fait entrevoir les difficultés que pourra rencontrer l'anesthésiste-réanimateur.

Les examens fonctionnels respiratoires, associés au dosage des gaz du sang, permettront d'affirmer un diagnostic et d'évaluer ses conséquences sur la fonction ventilatoire. Par la suite, leur répétition régulière permettra de suivre l'évolution de la maladie et son retentissement local et général.

2) Principaux syndromes évolutifs

a) L'état de mal asthmatique

- Précisions physiopathologique

En marge des crises plus ou moins espacées, l'état de mal asthmatique représente le paroxysme majeur avec ses accès subintrants et l'inefficacité totale des traitements symptomatiques. Les tableaux cliniques différents selon la gravité, le différencient des autres crises viscérales paroxystiques à symptomatologie plus uniforme. Ils sont dus à l'intensité de la dystonie neuro-végétative du malade, à la notion de quantité d'allergène, à l'utilisation habituelle de sympathomimétiques. Parfois simple dyspnée continue, le tableau peut revêtir un aspect d'asphyxie aiguë avec cyanose et perte de conscience. La défaillance cardiaque droite est fréquente et rentre dans le cadre du coeur pulmonaire aigu.

../...

- Possibilités thérapeutiques

La recherche de l'allergène ou du facteur neuro-végétatif, sa suppression ou sa correction ne doivent pas retarder la mise en oeuvre du traitement. C'est, en effet, d'extrême urgence, que la thérapeutique doit être instaurée, assurant tout d'abord la liberté des voies aériennes. La saignée, l'oxygène, les tonicardiaques, l'aminophylline sont d'un piètre recours. Les diurétiques aggravent la déplétion gauche mais ne lèvent pas le barrage capillaire pulmonaire. La broncho-aspiration est abandonnée : elle est inutile, car l'obstacle est bronchiolaire, et dangereuse car elle est hypoxémiante et elle irrite la muqueuse hypersensibilisée à des agressions bien moins brutales.

De plus, quitte à mettre une sonde dans la trachée du malade, autant pratiquer une intubation oro ou naso-trachéale de façon à pouvoir, éventuellement, pratiquer la ventilation artificielle.

L'infiltration rétro-stylienne semble, dans les mains de H.DESCOMPS, une arme thérapeutique très souvent active.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone à des doses de 2 mg/kg; répétées au besoin de 10 en 10 minutes, amènera toujours la sédation de la crise ; la correction du syndrome général post-agressif sera d'autant plus facile que la voie d'abord veineux permet de continuer l'administration en perfusion de corticoïdes .

Le traitement de la défaillance cardiaque ne sera possible qu'après levée du barrage capillaire pulmonaire. L'administration d'hydrocortisone est moins efficace lors d'une acidose respiratoire ou métabolique. Dans ces cas, la potentialisation de l'action de l'hémisuccinate d'hydro-

../...

cortisone par l'aminophylline injectée dans la même seringue est constante, si l'acidose n'est pas trop sévère, avant même sa correction par un soluté tampon.

Cette efficacité est moindre avec les corticoïdes ne possédant pas d'hydroxyle en 11 (fludrocortisone, 16-bêta-méthyl-prednisone, cortisone).

L'association à la diéthazine en perfusion permet aussi d'obtenir une action broncho-dilatatrice immédiate, la correction de l'oedème par l'hémisuccinate d'hydrocortisone intervenant après . Il en est de même de l'isoprotérénol qui favorisera la dilatation capillaire pulmonaire et augmentera le débit cardiaque si le remplissage gauche était insuffisant. L'action obtenue par aminophylline, diéthazine, isoprotérénol et hémisuccinate d'hydrocortisone, associés aux sels de calcium, de magnésium, de sodium, de potassium et, parfois, aux amines tampons, est presque immédiate .

Néanmoins, on peut être obligé :

- de ventiler mécaniquement le malade
- de traiter l'insuffisance cardiaque droite par l'administration de tonicardiaques devenus inutiles en cas d'utilisation d'isoprotérénol et de sels de calcium
- de traiter le collapsus et la détresse circulatoire pour son propre compte

La poursuite des corticoïdes intraveineux associée à une antibiothérapie suffisante est remplacée plus tard par la corticothérapie per os.

../...

b) L'asthme à dyspnée continue

- Pathogénie et description

. La maladie

Elle s'observe généralement chez l'adulte ou le sujet âgé. C'est d'emblée, ou après de nombreuses années d'évolution, que la maladie revêt ses principaux caractères cliniques :

polypnée permanente coupée de paroxusmes bradypnéiques avec gêne expiratoire intense

quinte de toux

expectoration abondante due à l'oedème et l'exsudation inflammatoire bronchique

Les troubles de diffusion alvéolo-capillaires par oedème interstitiel sont fréquents ; l'évolution se fera vers la destruction alvéolaire, la mutilation bronchiolaire,et l'infection est inévitable en l'absence de traitement. L'hypercapnie, l'hypoxie, l'hyperlactacidémie, mises en évidence par HUCKABEE et PASTOR, font de ce malade un être sensible aux agressions.

. La décompensation

Les infections prennent une allure dramatique. L'insuffisance cardiaque, droite ou globale, peut aggraver encore la situation. L'agression psychosomatique organique, une infection aiguë, un syndrome grippal,... vont engendrer une défaillance ventilatoire et cardio-vasculaire, véritable détresse cardio-respiratoire de l'insuffisant respiratoire chronique. L'axe hypophyso-corticosurrénal est freiné par la corticothérapie au long cours. L'absence de réactions neuro-endocriniennes

../...

entraînerait le malade vers le choc irréversible, en l'absence de traitement.

- Possibilités thérapeutiques

. La maladie

L'asthme à dyspnée continue repose sur l'antibiothérapie associée à la corticothérapie, avec relance périodique de la surrénale par l'A.C.T.H. Le traitement de l'insuffisance cardiaque droite peut nécessiter des tonicardiaques, voire des diurétiques. La kinésithérapie respiratoire,là encore, peut rendre des services inestimables.

. La décompensation

On pourra associer la ventilation artificielle, au masque, à l'embout buccal ou par sonde endotrachéale,à l'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses (sauf en cas de poussée tuberculeuse non protégée et certaines viroses à leur début), à l'aminophylline, à la diéthazine, à la lignocaïne ou la procaïne.

Le traitement d'un éventuel collapsus associera l'isoprotérénol, les solutés à charge négative et les solutés de glucose hypertonique, le tri-hydroxy-amino-méthane, aux sels de calcium ou aux tonicardiaques.

L'insuffisance cardiaque droite congestive peut nécessiter la saignée pour pallier l'urgence,ou l'administration de diurétiques.

c) Les bronchorrées dyspnéisantes et le broncho-emphysème

- Pathogénie

. La maladie

Les bronchites chroniques que certains (P.KOURILSKI et

../...

D.BRILLE) préfèrent appeler les bronchorrées chroniques sont toujours plus ou moins infectées et plus ou moins obstructives. La bronchiolite obstructive, seule, est génératrice d'emphysème (Ph.ROSSIER). La dyspnée bronchique sibillante, associée aux paroxysmes souvent nocturnes, représente la symptomatologie majeure de ces bronchorrées surinfectées, hypersécrétantes, évolution normale d'un asthme vieilli.

Les dégâts anatomiques s'accumulent dans ces poumons bronchitiques. Les sténoses bronchiques s'associent à la bronchiolite obstructive, aux bronchectasies, aux bulles d'emphysème kystique, aux suppurations bronchiques et parenchymateuses, à la sclérose pulmonaire et, parfois, à la pachypleurite adhésive et à la distention progressive de la cage thoracique.

Le syndrome clinique et électrocardiographique du coeur pulmonaire chronique existe presque toujours. La détérioration fonctionnelle est grave et irréversible.

L'excès de lactate et l'hyperpyruvicémie (HUCKABEE, PASTOR) entraînent une acidose métabolique à peu près compensée par l'alcalose ventilatoire due à l'hyperventilation. L'agression, la surinfection aiguë microbienne , l'infection virale, provoqueront,chez ce malade, une insuffisance respiratoire aiguë dramatique.

. La décompensation

L'Hypoxie, l'hypercapnie s'associent à l'acidose ventilatoire et métabolique. L'insuffisance cardiaque,droite ou globale, peut être à l'origine de détresse circulatoire associée.

../...

- Possibilité thérapeutique

Le traitement de la maladie et de la crise nous ramènent au cas précédent. Lors de la décompensation, la ventilation artificielle mécanique sera associée à la kinésithérapie respiratoire et à l'aspiration des sécrétions mucopurulentes trachéo-bronchiques. La trachéotomie doit rester exceptionnelle, en raison de ses risques immédiats et, surtout, tardifs.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses, 4 à 15 mg/kg par jour, associée à l'antibiothérapie spécifique (antibiogramme des sécrétions bronchiques) ou, à la rigueur, polyvalente, limiteront l'extension des destructions parenchymateuses. Il diminuera les phénomènes inflammatoires oedémateux, congestifs, exsudatifs, hypersécrétants et allergiques (TURIAF).

Les échanges gazeux alvéolo-capillaires seront favorisés. L'amélioration de la bronchiolite obstructive limitera l'extension de l'emphysème, de la fibrose et de la sclérose parenchymateuses.

Le traitement corticoïde au long cours sera associé à l'antibiothérapie, aux expectorants, aux fluidifiants, aux bronchodilatateurs et à la kinésithérapie.

3) Etats aigus directement liés à la maladie ou à son traitement : déductions thérapeutiques

a) Le collapsus

- Lié à un hypocorticisme dynamique

Il est dû au gaspillage hormonal pendant une crise ; le diagnostic est évident, l'étiologie aussi, car la crise est encore récente.

La correction par l'hémisuccinate d'hydrocortisone, injecté à la seringue (3 à 10 mg/kg), continué en perfusion

../...

est rapide et durable.

Ces hypocorticismes dynamiques, confirmés anatomiquement par des lésions macroscopiques de la zone fasciculée corticosurrénalienne, sont liés à un syndrome respiratoire grave. Les crises fréquentes, l'accident vasculaire, entraîneront la poursuite dela corticothérapie per os.

- Lié à l'interruption brutale du traitement hormonal

La négligence du malade ou l'impossibilité de l'interroger, peuvent avoir des conséquences graves.

Sur 302 asthmatiques traités par la corticothérapie, TURIAF a estimé que le décès de 5 d'entre eux (1,5 p.100) était entièrement dû à une insuffisance surrénale aiguë par sevrage intempestif des corticoïdes.

- Lié à une agression brutale

Le traitement hormonal à faible dose équilibre le malade mais entraîne une insuffisance surrénale fonctionnelle latente dans 85 p.100 des cas (TURIAF). Une infection aiguë, un traumatisme, une intervention chirurgicale faite d'urgence ou une complication digestive peuvent être, entre autres, à l'origine d'une insuffisance surrénale aiguë. L'hormonothérapie, le rétablissement éventuel de la volémie rétabliront l'équilibre.

Le malade doit être prévenu de la nécessité d'augmenter les doses de corticoïdes lors de toute agression importante. La relance périodique de la surrénale par l'A.C.T.H. paraît pourtant inutile. La seule exception serait une éventuelle intervention chirurgicale pour TURIAF. En fait, il semble suffisant d'injecter une dose massive de corticoïdes en pré-opératoire et continuer l'administration en per et post-opératoire (SELYE, THORN).

../...

b) Syndromes digestifs et intervention chirurgicale

- Fréquence

Des ulcères gastro-duodénaux sont survenus chez 11 des 302 malades traités par la corticothérapie, depuis 12 ans pour certains (statistiques de TURIAF et coll.) . Or, le terrain neuro-psychique de l'asthmatique est le même que celui de l'ulcéreux et l'association n'est pas rare. "La fréquence et la gravité de l'ulcère gastro-duodénal ne semble pas plus importante que dans une population donnée non soumise à la corticothérapie." (J.TURIAF)

- L'intervention chirurgicale doit-elle être différée ou immédiate ?

Quand l'intervention n'est pas urgente, il a pu sembler souhaitable de suspendre progressivement l'hormonothérapie par décroissance des doses, associées à l'administration d'A.C.T.H., dans le but de relancer la sécrétion corticosurrénalienne. Cette attitude ne semble pas logique. En effet, par les dosages d'A.C.T.H. plasmatique et des 17-hydroxicorticostéroïdes plasmatiques, avant et après injection d'A.C.T.H., LIDDLE a pu montrer qu'il faut attendre 9 mois pour que la sécrétion corticosurrénalienne redevienne normale. La réponse corticosurrénalienne à l'injection d'A.C.T.H. exogène reste diminuée jusqu'au 6ème mois après l'arrêt de la corticothérapie.

Il n'est pas souhaitable, enfin, de diminuer la défense de l'organisme à l'agression anesthésique et chirurgicale, au moment même où celui-ci va avoir besoin d'une hypersécrétion corticosurrénalienne. Rappelons, à ce sujet, que MOUNIER-KUHN, SALASSA, SELYE, THORN, ZALTZMANN préconisent la corticothérapie avant, pendant, voire après

../...

l'intervention chirurgicale, chez les malades en mauvais état général. L'administration pré, per et post-opératoire d'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses élevées, couvrira les besoins de l'organisme et évitera les accidents respiratoires aigus.

C - Coeurs pulmonaires aigus et détresses d'origine broncho-alvéolaire

1) Insuffisance respiratoire aiguë des bronchopneumopathies chroniques

a) Pathogénie

La bronchite chronique dyspnéisante reste l'étiologie la plus répandue. Mais l'insuffisance respiratoire chronique peut avoir d'autres étiologies : fibroses pulmonaires, asthme, pneumoconioses, qui peuvent elles-mêmes être à l'origine de la bronchite chronique dyspnéisante.

Les infections bronchiques, le tabagisme, les vapeurs irritantes, l'influence climatique sont autant de causes possibles.

La symptomatologie clinique, bronchoscopique, bronchographique, radiologique, est bien connue. L'exploration fonctionnelle permet d'évaluer la diminution de la capacité vitale et de la ventilation maximale, l'effondrement du volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et, enfin, l'abaissement du rapport de TIFFENEAU (VEMS/CV) ; dans le sang, on note: hypercapnie, hypoxie et acidose ventilatoire compensée.

On comprend,dans ce cas, le rôle de toute agression générale pulmonaire surajoutée parmi lesquelles las maladies infectieuses, microbiennes et virales tiennent une grande part .

../...

b) Risque anesthésique

L'anesthésie de ces malades ne doit pas être un facteur de décompensation ; une meilleure évaluation du risque, la kinésithérapie pré-opératoire, la maîtrise per-opératoire de la ventilation et le choix plus facile de drogues non dangereuses dans l'éventail de la polypharmacopée actuelle, doivent le permettre. La ventilation artificielle post-opératoire systématique de certains malades, prévue avant l'intervention, est réalisée,le plus souvent, par le moyen d'une intubation trachéale prolongée que l'utilisation d'une antibiothérapie sélective associée aux anti-inflammatoires et à une asepsie rigoureuse, rend pratiquement sans danger.

c) Possibilités thérapeutiques

Elles ont déjà été exposées précédemment. Comme chez le choqué, la survenue d'une hémorragie digestive, lors de la décompensation respiratoire aiguë chez un insuffisant respiratoire chronique, n'est pas une contre-indication à la corticothérapie. Evaluées à 13 p.100 par E.BERNARD et H. WARENBOURG, ces hémorragies peuvent être liées à des troubles de l'hémostase d'origine hépatique (baisse de la proaccélérine et de la prothrombine) en rapport avec une cytolyse anémique et une acidose lactique.

Elles sont le fait d'un phénomène neurogène (BERNARD et BOURGEOIS) dont le primum movens est l'hypoxie, phénomène semblable à un syndrome de Reilly (E.BERNARD). Le traitement diffère selon les auteurs : aspirations, hémostatiques, réfrigération gastrique (GOULON), gastrectomie (SADOUL), perfusion de lignocaïne destinée à prévenir les "orages vaso-moteurs" (ISRAEL-ASSELAIN), enfin, l'hémisuccinate

../...

d'hydrocortisone (10 mg/kg ou plus) (AUBIN, BAILLON, BOUCHE, FRECHE, LAGEZE, MOUNIER-KUHN, TURIAF, ZALTZMANN).

2) L'atélectasie pulmonaire massive

Son diagnostic ne soulève pas de difficulté devant un syndrome hypoxique, un poumon qui ne respire pas, des espaces intercostaux rétractés, un silence respiratoire, une matité. La radiographie le confirme. La désobstruction par kinésithérapie ou broncho-aspiration a des effets spectaculaires.

L'association de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, sous couvert d'antibiotiques, permettra une diminution du bronchospasme d'accompagnement du syndrome inflammatoire et de l'hypersécrétion.

3) Syndrome de MENDELSON

Les bronchopathies suraiguës, consécutives à l'inhalation de liquide gastrique, associent un syndrome asphyxique à un collapsus immédiat ou différé évoluant vers l'état de choc et la surinfection pulmonaire. Gravissimes, ils ont été décrits par MENDELSON en 1946 chez des parturientes.

La gravité de ce syndrome, même précocement et énergiquement traité, ne saurait dispenser de la prophylaxie systématique de l'inondation bronchique : position déclive ou, mieux, décubitus latéral de sécurité de tout sujet comateux ou inconscient ; l'intubation de tous ceux dont l'estomac est peut-être plein.

L'association du bronchospasme, de l'oedème, d'une broncho-alvéolite diffuse exsudative, hémorragique, voire nécrotique, jointe au "piégeage" capillaire et à l'hypertension artérielle pulmonaire, sont autant de raisons d'associer au traitement l'hémisuccinate d'hydrocortisone à très forte dose.

../...

De plus, la corticothérapie permettra l'accès focal des antibiotiques administrés massivement et limitera l'extension des lésions. Enfin, son action a été décrite dans la prévention et le traitement de l'état de choc.

4) Autres atteintes broncho-alvéolaires

a) Broncho-alvéolites

L'étude de IBRAHIM et collaborateurs tendrait à montrer qu'il n'existe aucune différence significative dans l'évolution de la maladie suivant qu'ils aient associé,ou non, à l'antibiothérapie une corticothérapie pourtant importante (5 mg/kg le premier jour, 2,5 mg/kg les jours suivants). Ils signalent que la corticothérapie n'aggrave pas non plus l'évolution des broncho-alvéolites infectieuses.

b) Bronchites capillaires diffuses

L'étiologie peut en être infectieuse, inflammatoire, anaphylactique, toxique, immunologique ou traumatique. Mais l'évolution présente une unicité pathologique où l'on retrouve, contemporaines ou successives, les différentes atteintes tissulaires, conjonctives, cellulaires et interstitielles déjà décrites.

Elles sont justiciables de l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Les doses de départ de 2 à 10 mg/kg seront complétées par des réinjections variables avec l'évolution de la maladie.

D - Oedème pulmonaire aigu ou subaigu : embolies pulmonaires

1) Oedème aigu du poumon

L'étiologie peut en être , ou bien hémodynamique, ou bien infectieuse, toxique, inflammatoire, irritative, anaphylactique, allergique et immunologique.

../...

a) Oedème aigu du poumon d'origine hémodynamique

L'hyperpression artériolo-capillaire pulmonaire est associée à une hyperpression veineuse pulmonaire, ce phénomène trouvant son origine au niveau du coeur gauche .

En imperméabilisant la membrane capillaire, en favorisant le remplissage diastolique et en diminuant les résistances du lit capillaire de la petite et de la grande circulation, l'hémisuccinate d'hydrocortisone coupe le cercle vicieux de l'exsudation plasmatique.

b) Oedème aigu du poumon d'autres étiologies

L'hyperpression artériolo-capillaire pulmonaire est associée à une baisse de la pression veineuse pulmonaire ; ici, c'est le barrage pulmonaire qui a des conséquences cardiaques ; la diminution du remplissage des cavités gauches est à l'origine du collapsus périphérique. L'hémisuccinate d'hydrocortisone provoquera la redistribution du contenu du lit capillaire pulmonaire, la levée du spasme capillaro-veinulaire, la diminution de la perméabilité capillaire, associés aux phénomènes décrits lors de l'étude de l'action de l'hydrocortisone sur la fonction respiratoire. Ses effets anti-inflammatoires, anti-histaminiques seront, ici encore, en cause. La reconstitution de la membrane lysosomiale, la stimulation de la synthèse de l'ARN, l'imperméabilité de la membrane cellulaire et la reformation du cément intercellulaire, diminuent l'exsudation intra-alvéolaire. Enfin, favorisant la réouverture du verrou veineux, elle permettra l'augmentation du remplissage cardiaque et évitera la survenue d'un état de choc succédant au collapsus.

Des doses de l'ordre de 5 à 20 mg/kg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sont, ici encore, nécessaires .

../...

2) Embolie pulmonaire

L'association au mécanisme obstructif d'un mécanisme réflexe neuro-hormonal d'intensité variable permet de réaliser tous les degrés de gravité.

Nous parlerons peu de l'embolie passive devant laquelle les thérapeutiques médicamenteuses sont impuissantes : dans ce cas, l'association du collapsus et de l'acidose à l'hypoxie sont l'indication même des doses préconisées par NOVELLI (50 mg/kg, répétés au besoin) qui protègeront les cellules en attendant l'intervention chirurgicale.

Lors des embolies territorialement importantes, on assiste à une diminution de volume alvéolaire fonctionnel (ventilé non perfusé) ; quelle que soit l'étendue du territoire vasculaire exclu, il se déclenche une réponse neuro-végétative dont les résultantes hémodynamiques locales (histamine, sérotonine, catécholamines,...) et générales (catécholamines,...) sont rarement proportionnelles au territoire mécaniquement exclu.

La diminution du retour veineux au coeur gauche peut entraîner collapsus et oedème aigu du poumon.

Dans un cas comme dans l'autre, les conséquences vasculaires, tissulaires, cellulaires, intracellulaires et métaboliques sont celles observées au cours de l'agression brutale de toute zone hyperréactogène. Le diagnostic est posé sur la clinique et les images électrocardiographiques.

Entrepris d'urgence, le traitement doit comprendre, outre l'oxygénothérapie, l'administration d'héparine ou d'un enzyme fibrinolytique qui pourrait accélérer la reperméabilisation de la circulation pulmonaire par lyse in situ du thrombus (BARRON, DURHAM, MATHIVAT, SABISTON, SAUTON). Ces deux médicaments gagneront à être associés.

../...

En plus de son action fibrinolytique, qui renforce celle de l'enzyme utilisé, l'hémisuccinate d'hydrocortisone agira ici selon un mécanisme déjà décrit. Enfin, l'infarcissement secondaire bénéficiera de son action limitante sur le tissu lésé.

Le mélange d'héparine et d'hydrocortisone sera évité, dans la même seringue et a fortiori dans le même flacon. Les doses d'héparine seront supérieures aux doses habituelles et le traitement sera guidé par le temps de coagulation.

E - Atteintes laryngées trachéales et bronchiques

1) Le spasme bronchique

a) Pathogénie

Essentiellement bronchiolaire, il peut intéresser tout le territoire bronchique ; la ventilation du malade est rendue difficile par les pressions d'insufflation élevées nécessaires pour forcer ce barrage.L'hypoventilation qui peut en résulter s'associe à la perturbation de l'équilibre gazeux intra-alvéolaire et des échanges alvéolo-capillaires. Il se produit surtout chez des malades prédisposés (facteurs héréditaires décelés à l'interrogatoire) ou chez l'asthmatique dont l'hormonothérapie est insuffisante ou arrêtée.

Le déclenchement du spasme bronchique peut être dû à l'excitation,par la sonde d'intubation, d'une zone réflexogène (d'autant plus réflexogène que l'extrémité est près de la carène ou immédiatement sous-glottique). Bien d'autres étiologies sont possibles entre autres une anesthésie trop légère, l'utilisation de drogues vagotoniques ou allergisantes, enfin les agents volatils irritants. Il peut aussi survenir, sans cause décelable, chez des malades non allergiques.

../...

b) Prophylaxie

Les agents volatils, certains curares (D-tubocurarine, succicurarium), les associations trop vagomimétiques doivent être évités ou compensés par des vagolytiques et des antihistaminiques.

L'intubation doit, au moins chez l'asthmatique, être atraumatique ; la sonde enduite de gel anesthésique sera placée correctement après anesthésie locale. Bien entendu, on éliminera toute sonde "stérilisée" par le trioxyméthylène, même bien rincée .

La corticothérapie pré, per et post-opératoire mettra le malade à l'abri de ces incidents.

c) Traitement

L'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses variables (entre 1 et 15mg/kg),selon la quantité d'allergène et sa persistance, peut être commencée à la seringue et poursuivie en perfusion.

L'aminophylline potentialise l'action hormonale et diminue le temps de latence.

La diéthazine qui, de plus, potentialise l'anesthésie en per-opératoire, aura parfois avantage à être associée à l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

2) Oedème laryngé

Quelle que soit son étiologie, infectieuse, traumatique, chimique ou autre, il représente une des indications majeures et indiscutées de la corticothérapie immédiate et massive.

Nous ne parlerons de l'oedème infectieux que pour préciser que de nombreux auteurs insistent sur le fait que la contre-indication de l'hémisuccinate d'hydrocortisone au cours de certaines viroses cède le pas devant l'imminence de la menace vitale

../...

de l'oedème laryngé.

Quant à l'oedème de la glotte, observé en pratique anesthésiologique, il peut être dû à des difficultés d'intubation, à une sonde mal nettoyée ou stérilisée par des substances irritantes (trioxyméthylène), à plus forte raison si l'intervention est longue. C'est le plus souvent un oedème sous-glottique, cricoïdien, de développement et d'extension rapide, réalisant le syndrome clinique d'obstruction laryngée avec, comme signes d'alarmes, le tirage et le stridor.

L'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 5 mg/kg, répétée au besoin après 10 minutes, sera rapidement efficace. On y associera les applications locales chaudes et les sédatifs non dépresseurs.

Quant à l'oedème de la couronne laryngée, rarissime mais gravissime jusqu'à la découverte des corticoïdes et à leur utilisation à forte dose, il est dû, le plus souvent, à une intubation brutale, maladroite, traumatisante, et ne devrait plus être observé.

3) Les intubations prolongées

Les risques de la trachéotomie immédiats (infection, nécrose, hémorragie) et tardifs (trachéomalacie, sténose) en ont fait diminuer les indications.

La ventilation artificielle prolongée sur sonde d'intubation est maintenant de pratique courante. La durée de l'intubation peut varier de quelques heures à quelques semaines chez l'adulte (CARA, LOUVILLE), voire à plus d'un mois chez l'enfant (HUAULT). En dehors des précautions d'asepsie et des nettoyages pharyngo-laryngés sous laryngoscopie avec des solutés bicarbonatés, suivis de pulvérisations d'anesthésiques locaux et de

../...

corticoïdes, il est nécessaire, après trois jours, de changer la sonde tous les jours. On conçoit alors, lors des changements de sonde comme au moment de l'extubation définitive que le risque d'oedème puisse être important. Il sera toujours évité par l'injection préalable d'hémisuccinate d'hydrocortisone (2 à 5 mg/kg) .

4) Complications broncho-pulmonaires des trachéotomisés

Ces complications sont, hélas, fréquentes. Les facteurs mécaniques y précèdent le plus souvent l'infection. L'élément hypersécrétoire y est toujours important. Les corticoïdes y trouvent l'application de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-oedémateuses et fibrinolytiques (CAMPAN et ARBUS). La diminution de sécrétion du mucus s'associe à l'action anti-hyaluronidase.

Nous ne reviendrons pas sur les précautions draconiennes d'asepsie à prendre pour les trachéotomisés. L'humidification est toujours indispensable. Les substances mucolytiques peuvent être utiles.

L'antibiothérapie sélective ne saurait être dissociée de l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Nous retrouvons là, la conduite thérapeutique à mener en présence d'un bronchorréique chronique infecté.

De plus, au niveau de la plaie de trachéotomie, l'hémisuccinate d'hydrocortisone a une action limitante sur la propagation des lésions.

../...

F - Epanchements pleuro-péricardiques

L'intérêt des corticoïdes anti-inflammatoires dans le traitement des épanchements dans les séreuses est bien connu.

Lors des manifestations aiguës, ces épanchements pleuro-péricardiques, séreux ou hémorragiques, seront d'autant plus fréquents et plus graves qu'il s'agit précisément de chirurgie thoracique. La thérapeutique hydrocortisonique massive s'impose, ses succès ne sont plus comptés. Certains auteurs vont même jusqu'à la prophylaxie cortisonique massive de ces accidents.

Le syndrome post-commissurotomie (Marion) comporte des épanchements souvent abondants qui réagissent bien au traitement.

Les phénomènes inflammatoires de la chirurgie cardiaque de l'enfant sont l'indication de la corticothérapie préventive.

Les hémothorax, séquelle normale de la chirurgie, voient leur résorption accélérée.

Le syndrome post-infarctus, d'étiologie mal déterminée, (auto-anticorps) régresse rapidement sous corticothérapie massive, instituée lors de phénomènes parfois dramatiques.

../...

C H A P I T R E VII

HYDROCORTISONE ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

I - ACTION SUR L'OEDEME CEREBRAL

Toute augmentation de volume du cerveau n'est pas toujours due à un oedème cérébral vrai .

Il faut savoir distinguer un oedème vrai (hyperhydratation oligodendrogliale, surtout astrocytaire) d'un gonflement qui peut être dû à une distension du liquide céphalo-rachidien, du compartiment vasculaire ou des deux secteurs combinés. Parfois, oedème et gonflement sont associés.

De nombreux auteurs considèrent avec Bernard WEIL, PETIT DUTAILLIS et DAVID, que l'oedème cérébral représente l'indication neuro-chirurgicale la plus spécifique des corticoïdes.

A - Rôles des principaux axes neuro-endocriniens

Cette indication se fonde sur l'hypothèse d'une invasion aqueuse cellulaire cérébrale par hyperpituitarisme postérieur absolu ou relatif, c'est-à-dire par la prévalence de la post-hypophyse sur l'axe hypophyso-cortico-surrénalien (figure XX) .

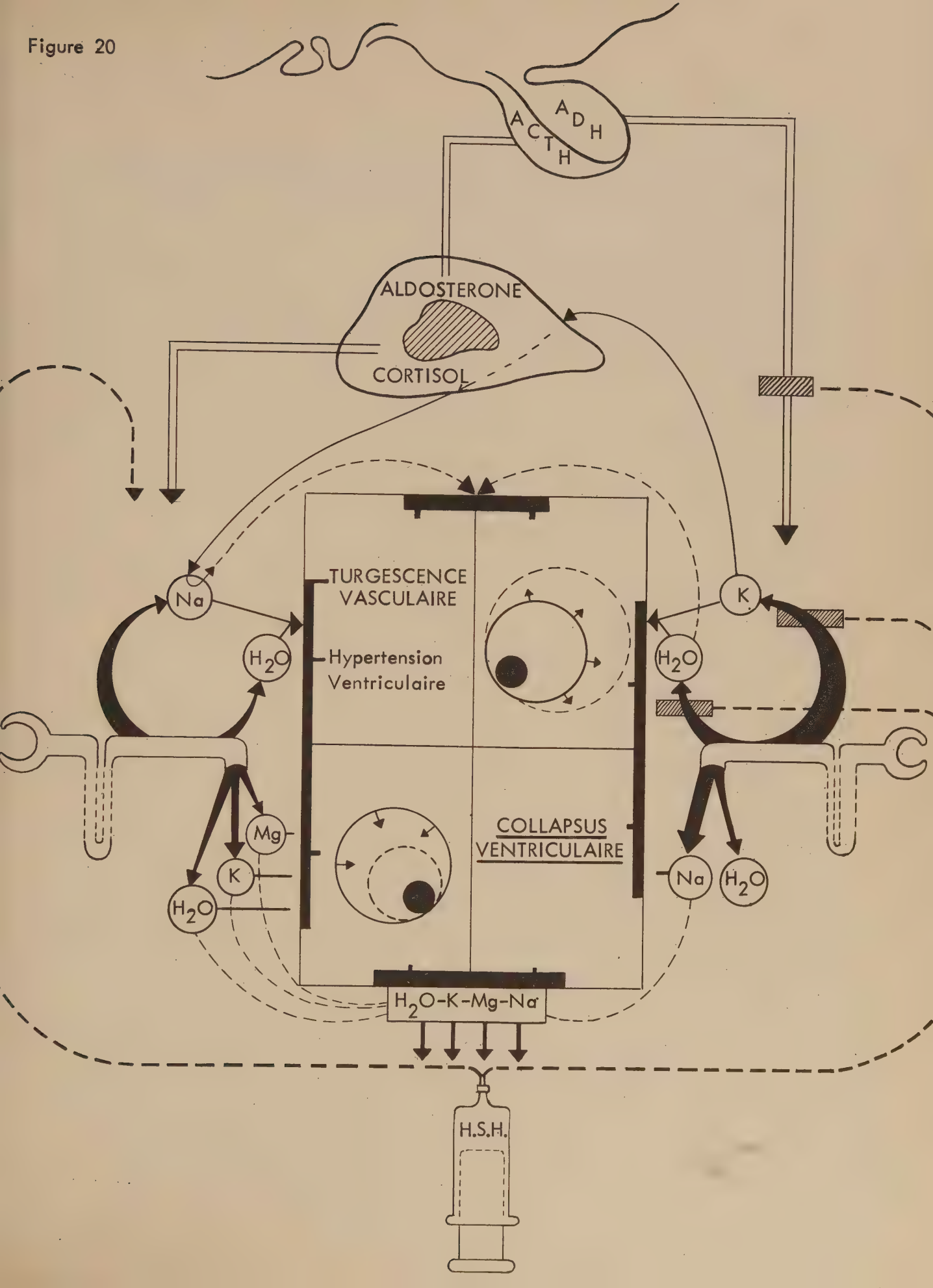
L'hydrocortisone agit au total comme un antagoniste de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire.

B - Anomalie de répartition ionique : échanges transmembranaires

L'oedème cérébral s'accompagnerait donc souvent d'une hyponatrémie avec augmentation de potassium globulaire. Il en est de même dans le collapsus ventriculaire ; l'affaissement ventriculaire est dû à une déflation hydrique extracellulaire. Les indications de l'hydrocortisone englobent dans ce cas la plupart des formes d'oedème cérébral observé en neuro-chirurgie, plus particulièrement les poussées oedémateuses périfocales d'origine tumorale (gliome),

../...

Figure 20


ACTH
ADH
ALDOSTERONE
CORTISOL
Na
H_2O
TURGESCENCE VASCULAIRE
Hypertension Ventriculaire
K
H_2O
Mg
K
H_2O
COLLAPSUS VENTRICULAIRE
Na
H_2O
H_2O-K-Mg-Na
H.S.H.

infectieuse, traumatique, radiothérapique. Les contre-indications rares se ramèneraient aux cancers féminins et à l'insuffisance rénale.

La discordance entre une hypernatrémie et un oedème conduit à penser qu'il n'y a pas de corrélation rigoureusement constante entre les perturbations hydriques cérébrales et générales ; que certains oedèmes relèvent de cause uniquement locale.

DU CAILAR souligne à ce propos que les corticoïdes favorisent le déplacement du potassium et de l'eau du secteur cellulaire vers le secteur extra-cellulaire, ainsi que l'inflation sodique et hydrique extra-cellulaire. Leur indication dans le traitement du collapsus ventriculaire repose sur ce mécanisme.

Leur action sur la perméabilité membranaire décrite par SANO (1964) n'est plus contestée.

C - Espace extra-cellulaire du tissu cérébral

Nous ne reviendrons pas sur les travaux qui ont montré l'absence d'espace extra-cellulaire dans le tissu cérébral. ROBERTIN, GERSCHENFELD et WALD montrent qu'il est pratiquement impossible de produire expérimentalement une surcharge hydrique du cerveau in vivo. Quant à l'oedème traumatique, c'est lui aussi un oedème neurologique. Pour ces mêmes auteurs, ni le neurone, ni les oligodendrocytes, ni les cellules endothéliales ne présentent de changement évident. Seuls, les astrocytes sont considérablement gonflés

D - Glycémie, lactacidémie et oedème cérébral

L'oedème cérébral est spécifique des cellules à faible activité oxydative (structure A).

../...

1) Rôle de la glycolyse

Les inhibiteurs enzymatiques de la glycolyse anaérobie empêchent expérimentalement la formation de l'oedème cérébral.

L'augmentation de la concentration en glucose, activant la glycolyse, accroît l'oedème. Cet oedème s'accompagne d'un abaissement du pH tissulaire et d'un accroissement d'acide lactique. FRIEDE rappelle, d'autre part, que l'augmentation de la perméabilité vasculaire (rôle de l'acide lactique) est un facteur important d'oedème cérébral . Ce dernier serait alors la conséquence d'une perturbation métabolique entraînant une altération de la membrane cellulaire.

L'hydrocortisone, en freinant la glycolyse, renforce la résistance vasculaire.

2) Rôle de l'hyperlactacidémie

L'action de l'hyperlactacidémie dans la genèse de l'oedème cérébral est incontestable par la dilatation vasculaire, la perméabilité capillaire et membranaire qu'elle entraîne. Or, toute décharge de catécholamines provoque une hyperlactacidémie. Peut-être est-ce là uniquement la cause de l'oedème cérébral qui accompagne ou suit les traitements vasopresseurs. La neuroplégie préventive en pathologie cérébrale n'agirait, en fait, qu'en s'opposant à la libération des catécholamines. On peut aussi en rapprocher l'action pseudo-adrénolytique des corticoïdes. Le rétablissement circulatoire valable hépatique et rénal permet la transformation de l'acide lactique en glycogène ou son élimination immédiate.

E - Oedème cérébral et phénomène d'oxydo-réduction

Pour LABORIT, il semble que la réduction du N.A.D. par l'acide lactique soit la cause de l'oedème cérébral. Les astrocytes appar-

../...

tiennent à la structure A, le neurone à la structure B, les oligodendrocytes à la structure C . C'est l'inhibition de la glycolyse astrocytaire qui entraînerait l'oedème cérébral. Ceci est possible par tout mécanisme réducteur du N.A.D. .

Dans ce cas, tout agent capable d'oxyder $N.A.D.H_2$ doit pouvoir également s'opposer à tous les types d'oedème cérébral. Il semble que, dans ce cas, le cortisol agit par réduction du N.A.D.P. . La formation du $N.A.D.P.H_2$ (T.P.N.H.) entraîne secondairement une oxydation du $N.A.D.H_2$ (D.P.N.H.). Le N.A.D. (D.P.N.) ainsi formé permettra, dans la cellule, le fonctionnement de la voie de l'acide uronique jusqu'au xylulose et de la voie des pentoses.

LABORIT a montré que la voie des pentoses aboutit à l'imperméabilisation des membranes cellulaires car elle est nécessaire à la synthèse des molécules lipido-protéiques du reticulum endoplasmique. Si la cortisone et, a fortiori, l'hydrocortisone réduit le N.A.D.P., elle freinera, dans un premier temps, le fonctionnement de la voie des pentoses. Elle augmente alors la perméabilité membranaire et l'excitabilité en abaissant le potentiel redox.

Nous rejoignons les travaux de SANO qui estime que l'hydrocortisone augmente la perméabilité membranaire de la cellule cérébrale, facilitant les échanges sodium-potassium.

D'autre part, la réduction du N.A.D.P. s'accompagne d'une oxydation du $N.A.D.H_2$ ralentissant la rentrée du sodium intracellulaire.

Ce mécanisme qui nous ramène à un phénomène métabolique général est infiniment plus séduisant par sa simplicité. L'oedème aigu névroglique, quelle que soit sa cause, pathologique (traumatisme, tumeur, méningite), expérimentale (injection de lactate, corps étranger) ou pharmacologique (nicotine, adrénaline) est lié à la libération de catécholamines qui agissent par élévation de la lactacidémie.

Le traitement hormonal de l'oedème cérébral n'entraîne plus maintenant aucun doute sur son efficacité constante excluant toute coïncidence.

../...

II - EFFETS PSYCHOMOTEURS

A - Hydrocortisone "substance d'éveil"

Cette activité serait liée à un abaissement du seuil de l'excitabilité cérébrale.

Cette propriété est d'ailleurs mise à profit en neuro-chirurgie chez les malades comateux.

De cette notion, il nous faut rapprocher la description classique des phénomènes psychomoteurs décrite chez des malades traités par la corticothérapie. Ils font partie des incidents ou accidents observés en pathologie générale.

Les allemands, en 1941, utilisaient déjà cette propriété sous forme d'injections de stéroïdes à leurs aviateurs pour diminuer leur besoin de sommeil et augmenter leur résistance aux agressions (angoisse, hypoxie d'altitude).

Tous les auteurs reconnaissent aux corticoïdes une action stimulante avec augmentation de l'excitabilité corticale entraînant euphorie, agitation, insomnie, plus rarement, angoisse ou tendance dépressive pouvant aller jusqu'à la névrose.

L'activité des corticoïdes sur la fièvre, la douleur et la stimulation de l'appétit serait due à une action identique au niveau de l'hypothalamus.

B - Observations expérimentales

SOULAIRAC, par la technique des électrodes implantées, décrit pour les fortes doses d'hydrocortisone une nette augmentation d'excitabilité de la substance réticulaire mésencéphalique.

../...

De nombreux travaux ont montré que les corticoïdes abaissent le seuil de l'électrochoc.

Par contre, TRIDON, VERT, en accord avec d'autres auteurs, traitent certaines crises comitiales généralisées et certains accès de petit mal par l'hydrocortisone à la dose de 5 à 20 mg par kg et par jour, pendant un mois, avec de bons résultats momentanés.

On peut d'ailleurs se demander si l'épine irritative, dans ce cas, ne serait pas une formation bénigne ou maligne avec oedème périfocal entraînant ces troubles.

C - Substances "d'éveil" et métabolisme cellulaire

La caractéristique commune à toutes les substances dites "d'éveil" est d'être réductrice. Elles possèdent un hydrogène labile, capable probablement de réduire le N.A.D.P. (T.P.N.) et d'orienter le métabolisme vers le cycle tricarboxylique.

Parmi les substances réductrices qui possèdent, soit un sulfhydrile (A.E.T. ou Surrectan), soit un oxydrile (hydroquinone), soit un enzyme N.A.D.-N.A.D.P. dépendant (semi-aldéhyde succinique), nous devons mentionner la vitamine C et l'hydrocortisone (stéroïde réducteur de N.A.D.P.).

La réduction de N.A.D.P. interdirait l'entrée du glucose-6-phosphate dans la voie des pentoses, la favoriserait dans celle de l'Embden-Meyerhof et provoquerait une excitation centrale et métabolique.

Au total, les malades de réanimation inconscients, outre la mise au repos du système neuro-végétatif et la lutte contre l'oedème cérébral par les moyens physiques ou pharmaco-dynamiques, semblent pouvoir, actuellement, bénéficier d'une thérapeutique métabolique dont le but est de normaliser la fonction cellulaire cérébrale et de favoriser le retour à la conscience.

../...

III - ACCIDENTS CEREBRAUX

Il existe, en dehors des manifestations particulières que nous envisagerons ensuite, des éléments communs à certains accidents cérébraux infectieux, vasculaires et irritatifs corticaux :

- l'inflammation,
- l'oedème,
- l'ischémie,
- le ramollissement d'une zone infarcie.

Le vieillard, le diabétique, l'athéroscléreux, chez qui le souffle systolique de la circulation carotidienne éveille la méfiance peut, en per ou post-opératoire, développer une hémiplégie . L'hypotension, l'hypoxie, les positions per opératoires en sont les causes. C'est le terrain d'élection de la thérapeutique cortisonique (dont nous avons vu l'action favorisante sur les échanges transmembranaires) associée ou non aux thérapeutiques dilatatrices, thrombolytiques, voire anticoagulantes,ainsi qu'aux techniques chirurgicales. De plus, en présence d'un état comateux toxique ou non elle peut se comporter comme une substance de réveil par excitation cellulaire corticale directe.

L'hémorragie méningée n'est pas une contre-indication. Seul l'oedème cérébral avec hypernatrémie doit faire hésiter et faire pratiquer, avant, une épreuve de l'eau libre.

L'oedème cérébral, qu'il soit dû à l'acidose gazeuse d'un malade hypercapnique (absence de ventilation per-opératoire ou insuffisance respiratoire),qu'il soit dû à l'acidose métabolique (éther prolongé,anesthésie trop légère sans protection neuro-végétative, acidose lactique, anurie,...) qu'il soit dû, enfin, à une acidose à la fois respiratoire et métabolique, sera encore une indication absolue de l'hémisuccinate d'hydrocortisone associé , si besoin, au complexe hormonal A.C.T.H.-post-hypophyse.

../...

IV - TRAUMATISMES CRANIENS

"La mise en oeuvre précoce de l'endocrinothérapie (BERNARD WEIL) mettra le blessé à l'abri des complications graves dues à l'oedème cérébral ou à d'autres formes de "déshydratation cérébrale" (LAINE).

La réduction en durée et en intensité de l'hypertension intracrânienne aura une influence favorable sur les caractères du syndrome post-commotionnel. "La thérapeutique médicale doit être active et non pas seulement conservatrice des diverses fonctions vitales" (DAVID, PETIT-DUTAILLIS).

Bases du traitement

Il nous faut considérer (DAVID, HUGUENARD, LAINE, PETIT-DUTAILLIS) que :

- "tout traumatisme crânien se double d'un traumatisme diencéphalo-hypophysaire (certaines vérifications anatomiques en témoignent). L'oedème cérébral est, à la fois, la cause et l'effet du dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire."
- le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire revêt deux formes:
  - l'hypersécrétion d'A.C.T.H. est fréquemment associée à celle de vasopressine (rétention sodée, rétention hydrique)
  - la dysharmonie dans la libération de l'une ou de l'autre engendre des syndromes différents

La vasopressine entraîne finalement une rétention globale d'eau à prédominance intracellulaire : la kalicytie s'accroît, la natrémie baisse par dilution et excrétion urinaire .

Les hormones corticosurrénaliennes,à effet minéralotrope, entraînent des conséquences inverses : le secteur cellulaire se déshydrate, le potassium cellulaire est éliminé, le sodium retenu entraîne l'expansion du secteur extracellulaire.

../...

Dans la majorité des cas, le "déséquilibre est du type à prédominance de vasopressine" (BERNARD WEIL) ; la natrémie baisse, la kalicytie s'élève (potassium globulaire supérieur à 100 mEq/litre) ; l'effet du traitement hormonal et l'abaissement de la clearance de l'eau libre le confirment. Le traitement hormonal de type "A.C.T.H.-blocage neuro-posthypophysaire" associé à l'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 200 à 500 mg, voire 1 gramme, par jour se justifie.

Retenons que la natrémie basse confirme l'hypersécrétion de vasopressine ; une natrémie normale ne l'infirme pas, une hypernatrémie peut constituer une contre-indication à l'emploi de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Au total, l'ensemble des dysrégulations diencéphalo-hypothalamo-posthypophysaires, conséquences ou étiologies de l'oedème cérébral, justifie, dans un certain nombre de cas, l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone de façon curative mais aussi, souvent, préventive.

../...

C H A P I T R E VIII

ACTION DE L'HYDROCORTISONE SUR LES TISSUS ET LES CELLULES

I - HYDROCORTISONE ET TISSU CONJONCTIF

A - Action anti-inflammatoire

1) Fibroblastes et cellules réticulo-histiocytaires

Les fibroblastes et les cellules réticulo-histiocytaires sont capables de réduire certains corticostéroïdes mais ils sont incapables de les conjuguer. La glycuroconjugaison est un phénomène uniquement intra-hépatique. L'action des corticostéroïdes siège dans les fibroblastes et les cellules du système réticulo-endothélial. C'est par leur intermédiaire que se réalise l'action antiphlogistique.

Les glucocorticoïdes provoquent une régression de la prolifération des fibroblastes et de leur différentiation.

L'action est particulièrement nette sur le tissu lymphatique dont toute la masse régresse sous leur action. Cette activité sur la croissance du tissu lymphatique dépend de la structure chimique du stéroïde employé.

2) Hydrocortisone, cortisone, désoxycorticostérone, aldostérone

L'hydrocortisone est sept à dix fois plus puissante que la cortisone en ce qui concerne la régression du thymus et des ganglions lymphatiques. Cette activité antiphlogistique maximale est liée à la présence de groupe hydroxyle en 17 et 11 et à la non saturation du noyau A.

L'absence du groupe hydroxyle en 17 supprime une partie de l'activité anti-inflammatoire.

../...

La désoxycorticostérone, au noyau A non saturé mais qui ne possède pas de groupe oxhydryle en 11 et 17, non seulement ne possède pas mais inhibe les effets anti-inflammatoires de l'hydrocortisone. SELYE (1954) a montré que l'aldostérone agit de même façon vis-à-vis de l'hydrocortisone.

Pour expliquer l'action des corticoïdes sur le processus inflammatoire on a invoqué une facilitation (par mécanisme ionique transmembranaire) de l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline, une diminution de la formation du fibrinogène, une inhibition de la hyaluronidase. D'autres auteurs invoquent une diminution de la synthèse de la substance fondamentale car les mucopolysaccharides sont en quantité considérable dans le tissu enflammé (DELAUNAY et BAZIN). L'action à l'échelon intracellulaire (lysosomiale) sera envisagée à la fin de ce chapitre.

B - Action sur le complexe antigène-anticorps

Pour HALPERN, les corticostéroïdes diminuent la formation d'anticorps tout en favorisant immédiatement leur libération. L'hydrocortisone ne modifie pas le métabolisme des anticorps transmis passivement à des animaux. La baisse des anticorps obtenue chez la souris, le rat, le lapin, n'a jamais pu être démontrée chez l'homme ou chez le singe. Le taux des gamma-globulines reste le plus souvent normal.

SOMARI et AROVA (1962), en utilisant le venin de serpent et l'observation de la diffusion d'un colorant, ont montré que l'hydrocortisone agit en inhibant l'effet du complexe antigène-anticorps sur la perméabilité capillaire.

../...

L'hydrocortisone bloque la réponse au venin et à l'histamine mais incomplètement à la sérotonine. Comme "anti-inflammatoire" le cortisol semble protéger l'intégrité de l'endothélium, diminuer la diapédèse des leucocytes et l'exsudation. Cependant il n'y a pas de variation de la réponse des polynucléaires qui restent identiques morphologiquement et chimiquement (ils contiennent des agents antimicrobiens non spécifiques). Les composés bactéricides du sérum et les opsonines ne sont pas modifiés. La phagocytose par le système réticulo-endothélial n'est pas inhibée .

C - Action sur les substances tissulaires antibactériennes et antivirales

L'activité de l'hydrocortisone sur les cinq groupes de substance isolée actuellement est variable. Rappelons qu'il s'agit :

- du lysozyme
- de l'acide neuraminique
- de polypeptides basiques, tels que protamine et histone
- de spermine
- de l'interféron dont le rôle dans la résistance aux virus est fondamental

L'interféron inhibe la multiplication virale endocellulaire.

Or, l'hydrocortisone diminue la production d'interféron et inhibe l'action des polypeptides basiques et de la spermine. Ainsi s'explique le danger de l'hydrocortisone dans les affections microbiennes à germes Gram + (inhibition de protamine et histone), dans les affections tuberculeuses (inhibition de la spermine) et, enfin, dans les affections virales (diminution de la production d'interféron). Cependant, son association avec un antibiotique peut être bénéfique vis-à-vis des bactéries en facilitant son accès jusqu'aux micro-organismes.

../...

D - Action anti-histaminique

HANSEN semble montrer que, sous l'action de la cortisone, la substance fondamentale se colore métachromatiquement de façon moins intense et que les mastocytes captent le S_{35} moins activement.

Lorsqu'ils ont libéré l'histamine, sous l'influence de la cortisone, ils ne peuvent plus la lier à nouveau dans leurs granules.

On peut donc affirmer que les hormones glucocorticoïdes ont un effet inhibiteur sur la synthèse des mucopolysaccharides et sur la synthèse de l'histamine.

Les glucocorticoïdes n'empêchent pas la libération immédiate d'histamine mais augmentent la résistance des cellules non agressées en provoquant et en stabilisant un état d'imperméabilité de la membrane cellulaire.

Il a été possible d'observer que les fibroblastes concentrent la cortisone marquée dans leur cytoplasme ; ils s'arrondissent, accroissent leur basophilie et deviennent plus résistants à la lyse. Incontestablement, cliniquement, l'hydrocortisone diminue les manifestations d'hypersensibilité retardée (phénomène d'Arthus, réaction à la tuberculine, maladie du sérum,...). Pour certains auteurs (BAZEY), elle est aussi un adjuvant indispensable de la thérapeutique antisyphilitique car elle amortirait les effets de la réaction d'Herxheimer lors du traitement par la pénicilline.

Il semble intéressant de signaler trois publications qui pourraient être en rapport avec cette première décharge d'histamine ; KENDALL (1958) décrit 8 observations de réaction anaphylactique sur 6700 injections ; O'CANA (1962) 3 cas de réaction sévère avec état de choc sur 4000 injections d'hydrocortisone et HALLANDEZ, 4 sur 10 000 injections.

../...

E - Action sur la cicatrisation des plaies

Il semble que le cortisol puisse influencer les phénomènes de réparations tissulaires au niveau de la cicatrisation mais ni l'importance du retard, ni son mécanisme n'ont été formellement démontrés.

Certains estiment que les corticoïdes entravent la production de fibroblastes et la synthèse des mucopolysaccharides pouvant retarder la cicatrisation, MOUNIER-KHUN n'a remarqué, chez aucun des opérés de son service, des troubles de la cicatrisation. Cette constatation est d'ailleurs corroborée par les publications d'auteurs qui associent largement la corticothérapie à leurs interventions (LAGROT, DEBEYRE). Le risque infectieux est plus sérieux mais il est possible de le diminuer par association d'une antibiothérapie à large spectre.

MIALARET, FRILEUX, PATEL confirment l'absence de retard de cicatrisation chez les malades splénectomisés pour purpura thrombopénique et soumis à des doses pharmacologiques d'hydrocortisone. Il en est de même de SETBON en chirurgie digestive. Certains auteurs rappellent même que sa prescription sur les retards de reprise de transit permet de diminuer l'oedème au niveau de l'anastomose. Ils n'ont remarqué aucun inconvénient au niveau de la plaie (HEPP, MERCADIER et LOYGUE).

Enfin, chez les brûlés, la prise défectueuse ou le rejet des autogreffes est le plus souvent liée à d'importants troubles protidiques.

Nous rappelons à ce sujet l'intérêt de la corticothérapie chez les brûlés.

../...

II - MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE l'HYDROCORTISONE

A - Cortisol et structures métaboliques

Le cortisol est réducteur du N.A.D.P. en N.A.D.P.H_2 . Son action sera différente selon la structure métabolique à laquelle appartient la cellule. Nous avons déjà envisagé chacune de ces structures et l'action des réducteurs au chapitre III.

Structure A (Pentose +)

- Astrocytes
- Pace-maker
- Tissu spécifique du coeur
- Glandes endocrines
- Fibre lisse

Rappelons l'importance des déshydrogénases dans cette structure peu sensible à l'anoxie.

Structure B (E.M.K.+)

- Neurone
- Fibre myocardique
- Fibre lisse des vaisseaux

La sensibilité à l'anoxie des cellules appartenant à cette structure confirme l'absence de voie des pentoses fonctionnellement active. Leur fonctionnement reste toutefois lié à celui des cellules de structure A dont elles utilisent les déchets métaboliques.

../...

Structure C (équilibré)

- Hépatocyte
- Fibroblaste
- Leucocyte

L'action réductrice de l'hydrocortisone sur le N.A.D.P., en favorisant la carboxylation du pyruvate en malate et l'oxydation du N.A.D., entraîne en fin de compte l'orientation du glucose-6-phosphate dans le cycle d'Embden-Meyerhoff . Il en résulte une repolarisation membranaire des cellules de structure B et le rétablissement de l'automaticité détruite par les oxydants pour les cellules de structure A. Enfin, les corticoïdes rétablissent le juste équilibre fonctionnel des cellules de structure C.

B - Action directe sur la synthèse enzymatique

Il semble,de plus,qu'il existe une action directe de l'hydrocortisone sur les gènes qui président à la synthèse des enzymes. Ce phénomène ressemble au phénomène d'induction enzymatique chez les bactéries. Ceci laisse supposer une action directe du cortisol en tant qu'inducteur sur les gènes. Il stimule la synthèse de l'A.R.N. qui contient l'information génétique nécessaire à la synthèse des protéines.

La synthèse enzymatique induite par le cortisol est sous la dépendance de la synthèse de l'A.R.N. et, donc, empêchée par l'actinomycine, ce qui est aisément vérifiable.

De même l'injection de cortisol provoque une augmentation de la concentration de l'A.R.N. nucléaire. Cet A.R.N. (marquable par l'acide orotique C_{14}) a un faible poids moléculaire et sa constante de sédimentation se situe entre 8 et 11 S.

../...

D'autre part, cet A.R.N. isolé du foie de rat est capable in vitro d'activer l'incorporation d'acides aminés dans les protéines chez l'Escherichia coli.

Tous ces caractères répondent parfaitement à ceux de l'A.R.N. messager.

KENNEY a observé que la synthèse des enzymes hépatiques par l'hydrocortisone est précédée par l'augmentation de celle de l'A.R.N. . Le traitement hormonal augmente la rapidité de synthèse des trois types d'A.R.N. : messager, ribosomal et de transfert.

../...

III - ACTION DE L'HYDROCORTISONE A FORTE DOSE SUR LA MEMBRANE CELLULAIRE ET LES LYSOSOMES

A - Rappel de l'action sur la membrane cellulaire

Nous avons déjà vu que l'hydrocortisone ne prévient pas la libération des métabolites consécutifs à l'agression cellulaire. Elle ne les empêche pas. Elle n'empêche pas non plus la libération d'histamine des mastocytes.

Par contre, elle inhibe la synthèse des mucopolysaccharides et de l'histamine. Elle augmente ainsi la résistance des cellules non agressées.

L'hydrocortisone, à dose pharmacologique, par sa combinaison avec les phospholipides des membranes cellulaires et du reticulum endoplasmique qui divise la cellule en compartiment, recrée, stabilise et renforce un certain état d'imperméabilité de la membrane cellulaire joint à la relance (d'après SANO) de la "pompe à ions". Les fibroblastes, ayant concentré la cortisone marquée dans leur cytoplasme accroissent leur basophilie et deviennent résistants à la lyse (LABORIT, BAULIEU, DOGUERTY).

Elle inhibe le système mucineux (muqueuse gastrique, bronchique) et la hyaluronidase.

B - Agression intracellulaire : mitochondries et lysosomes

1) Etats aigus dits "irréversibles"

Certains épisodes aigus mènent parfois à une situation irréversiblement compromise malgré la normalisation de la pression artérielle, des principales constantes sanguines et du pH joint à une absence d'hyperlactacidémie. Il semble souhaitable de rechercher les lésions qui, sans aucune traduction sur les

../...

dosages biologiques habituels entraînent la mort. Ces lésions ne peuvent être qu'intracellulaires.

2) Mitochondries

Les mitochondries, dont la membrane est formée d'une double rangée de lipido-protéines, sont très résistantes à l'agression; par contre, les lysosomes et la membranes du reticulum endoplasmiques sont plus faibles.

3) Les lysosomes

Les lysosomes, particules subcellulaires, contiennent de nombreux enzymes hydrolysants (protéinase, nucléase, lipase, enzyme hydrolysant les liaisons C). Leur activité est contenue dans la mince membrane lipoprotéique lysosomiale.

Les membranes lysosomiales peuvent se rompre sans que les cellules soient mortes. Les enzymes, d'autant plus actifs que le pH est acide, passant dans le cytoplasme, entraîneront la destruction des protéines cellulaires et hydrolysent les acides nucléiques cellulaires.

Ils hydrolysent ensuite les protéines des membranes cellulaires et peuvent, alors, passer dans les espaces extracellulaires. Ils seront responsables de la destruction du cément intercellulaire entraînant la perméabilité des capillaires, facteur primordial du choc irréversible dû à l'extravasion plasmatique puis aux hémorragies par rupture de la paroi capillaire.

4) Action des corticoïdes sur le dosage des témoins biologiques dans le plasma

IANOFF met en évidence ce phénomène par le dosage des phosphatases du plasma et des glycuronidases.

../...

Dans le choc irréversible les phosphatases acides sont augmentées à 250 U. au lieu de 100 U. chez les témoins, les glycuronidases à 795 U. au lieu de 310 U. . Après injections de doses massives de corticoïdes, de nouveaux dosages montrent une diminution du taux des phosphatases acides à 140 U. et des glycuronidases à 500 U. . Cette chute du taux enzymatique circulant est parallèle à l'amélioration de l'état de choc.

C - Action intracellulaire des doses pharmacologiques d'hémisuccinate d'hydrocortisone

1) Action sur les acides nucléiques

Nous avons déjà vu que l'hémisuccinate d'hydrocortisone provoque une augmentation de la synthèse en acide ribonucléique nucléaire puis cytoplasmique. Expérimentalement l'acide ribonucléique, isolé du foie de rat, active, in vitro, l'incorporation des acides aminés dans les protéines du colibacille. L'expérimentation sur des tissus vivants par l'acide orotique marqué C_{14} a montré de façon formelle l'action directe de l'hydrocortisone qui favorise la synthèse de cet acide nucléique détruit par les enzymes.

2) Action sur les membranes lysosomiales

De même que pour la membrane cellulaire, WEISSMAN confirme l'augmentation puis la stabilisation de la perméabilité de la membrane lysosomiale. L'ensemble de ces phénomènes permet d'entrevoir les raisons nombreuses de l'efficacité thérapeutique de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à dose pharmacologique.

L'action du produit sur une pathologie, envisagée il y a encore peu de temps comme essentiellement neurovégétative, vaso-motrice ou endocrinienne, n'est pas totalement élucidée.

../...

Les notions récentes que nous venons d'envisager permettent d'expliquer son action sur les lésions cellulaires et tissulaires généralisées ou localisées. Elles sont facteurs de l'aggravation, voire de l'irréversibilité, de certains états aigus ou chroniques : ceux-ci vont des simples pétéchies aux infarctus en général, sans omettre le syndrome hémorragique (en particulier la protéolyse d'origine lysosomiale), le syndrome toxique quelle qu'en soit la cause, les syndromes infectieux suraigus (purpura fulminans associé ou non, syndrome de Waterhouse-Friderichsen) et l'état de choc confirmé quelle qu'en soit l'étiologie.

IV - ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

La fibre lisse intestinale et celle de l'arbre trachéo-bronchique ont une structure métabolique identique. Elles appartiennent toutes deux au type A (Pentose +) . Elles sont toutes deux classées par AHLQUIST dans le groupe des β-récepteurs.

L'expérimentation nous montre que les réducteurs, auxquels appartient l'hydrocortisone, élèvent leur tonus et sont capables de rétablir l'automaticité détruite par les oxydants ; ils s'opposent à l'action des catécholamines.

Les réducteurs, par contre, abaissent le tonus de la fibre contracturée par l'histamine.

En fait, l'action réductrice de l'hydrocortisone sur le NADP ne diminuera le tonus qu'à la condition qu'une oxydation préalable ait bloqué la voie des pentoses. La fibre lisse voit alors son tonus s'abaisser en présence de glycogène, en même temps que se produisent une diminution du potentiel Redox et une réintégration de potassium intracellulaire.

L'hydrocortisone agirait sur le bronchospasme par son activité antihistaminique, anti-inflammatoire et antisécrétoire.

Ceci explique l'absence d'action hypotonique de l'hydrocortisone sur les structures trachéo-bronchiques saines alors que les expérimentateurs (LEFCOE, DUCOEDIQUE) ont constaté une inhibition de la contracture de la trachée du cobaye après histamine et de la trachée du chat après acétyl-choline .

Il ne s'agit donc pas d'une action broncho-dilatatrice mais d'une inhibition de la broncho-constriction.

../...

V - ACTION SUR LES MUSCLES STRIES

La contraction du muscle strié dépend des possibilités d'hydrolyse de l'A.T.P. et fait appel aux systèmes enzymatiques de dégradation du glycogène dans la voie d'Embden-Meyerhof et du cycle tricarboxylique.

La fibre striée est de structure B (récepteur α d'AHLQUIST), essentiellement oxydative ; il est logique de penser -et ceci a été confirmé en anesthésiologie- que c'est en diminuant les possibilités d'activation des oxydations phosphorylantes et en favorisant secondairement l'orientation du glucose-6-phosphate dans la voie des pentoses, que l'hydrocortisone à haute dose aura une action myorelaxante sur la fibre striée (structure B).

../...

C H A P I T R E IX

HYDROCORTISONE ET SANG

L'action de l'hydrocortisone sur le sang est importante tant sur la modification des éléments figurés circulants que sur la coagulation.

I - ACTION SUR LES ELEMENTS FIGURES

Le nombre des hématies est considérablement augmenté dans un délai variable, de quelques heures à quelques jours, aboutissant parfois à une polyglobulie.

De même, le nombre des leucocytes est fréquemment modifié dans le même sens ; certaines numérations de malades sous corticothérapie massive peuvent faire croire à l'existence d'une infection profonde en raison de l'hyperleucocytose entraînée. Une de nos observations est particulièrement nette à cet égard.

La formule est, elle aussi, considérablement modifiée.

La polynucléose neutrophile peut atteindre plus de 80 p.100 ; il y a chute du taux des éosinophiles ; la lymphocytopénie est en relation avec la régression du tissu lymphoïde.

Enfin, l'augmentation constante du taux des plaquettes sous corticothérapie fait de cette thérapeutique un des éléments majeurs du traitement de certaines thrombopénies en particulier dans les syndromes hémorragiques aigus ou en phase pré-opératoire.

Nous nous souviendrons à ce propos que la splénectomie sensibilise l'organisme à l'action des corticoïdes en ce qui concerne l'augmentation du taux des thrombocytes.

Signalons aussi qu'il a été décrit, paradoxalement, pour des doses très fortes (20 mg/kg), une aggravation de la thrombopénie (COHEN) ; mais il est difficile de juger la part qui revient au syndrome hémorragique ou aux transfusions sanguines.

../...

II - ACTION SUR LA COAGULATION

L'action remarquable de la corticothérapie à forte dose sur les syndromes hémorragiques confirme la description de thrombose spontanée sous corticothérapie et l'hypercoagulabilité sanguine qui est une notion désormais classique.

Le mode d'action de la corticothérapie sur la coagulabilité dépend de l'état du malade. Outre l'hyperthrombocytose et l'élévation du tonus capillaire et de la membrane capillaire qui sont constants, on note une augmentation inconstante du taux de prothrombine pour lequel interviendrait vraisemblablement un facteur hépatique. Cette action n'existe pas chez le sujet normal, rendant inutile le traitement préventif. C'est, en fait, l'action antifibrinolytique de l'hydrocortisone qui semble avoir été le mieux étudiée dans le cadre du syndrome protéolytique d'origine lysosomiale.

On retrouve de façon constante une augmentation du facteur VIII (facteur antihémophilique A) et du facteur V (pro-accélérine).

Enfin, certains auteurs ont noté une augmentation de fibrinogène circulant lorsqu'il était diminué sans doute par activation de sa formation intra-hépatique. Cette amélioration peut être due à la diminution de l'oedème qui accompagne la thrombose capillaire intra-hépatique. Inversement, il a été décrit une diminution de fibrine et de fibrinogène chez l'individu normal.

Ces phénomènes ont particulièrement bien été étudiée par CADY dans le traitement du syndrome de défibrination par coagulation intra-vasculaire.

Le développement d'un syndrome hémorragique secondaire, chez le sujet dont la réanimation après état de choc a été difficile, peut être en relation avec une maladie de la coagulation associant une hypofibri-

../...

némie sans fibrinolyse et une thrombopénie. Ces coagulopathies de consommation secondaire sont souvent traitées,à tort et sans succès, comme des protéolyses.

L'héparinisation à la phase d'hypercoagulabilité pourrait être le traitement prophylactique. En fait, c'est un traitement curatif qui est nécessaire lorsque le diagnostic est porté. L'acide epsilon-amino-caproïque est, ici, contre-indiqué ; les anti-enzymes sont peu efficaces. L'hémisuccinate d'hydrocortisone, dans ce cas, peut rendre des services importants.

Il est important de rappeler que l'hydrocortisone est capable de complexer l'héparine et le venin de vipère. Cette action antagoniste héparine-hydrocortisone doit rester présente à l'esprit au cours d'un traitement anticoagulant. BOUCHE et KAHN ont rapporté plusieurs observations d'hémorragies dites irréversibles, non jugulées par transfusion massive, acide epsilon-amino-caproïque, fibrinogène et hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 25 à 100 mg ; elles ont cessé lorsque les doses de ce dernier produit ont été de l'ordre de 350 mg à 1 gramme.

../...

III - EXAMENS BIOLOGIQUES

Un certain nombre d'examens permettent d'objectiver l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sur la coagulation. On note, en effet :

- un raccourcissement du temps de coagulation et du temps de saignement
- une augmentation du taux de prothrombine lorsqu'il était diminué
- une augmentation de a et une diminution de r sur le thrombo-élastogramme auparavant perturbé

Sans doute est-ce l'ensemble de ces phénomènes qui ont poussé certains auteurs à se servir de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans le traitement des syndromes hémorragiques, y compris ceux d'origine digestive. Certaines gastrites, survenant au cours du choc, sont considérablement améliorées à la condition que les corticoïdes utilisés possèdent une fonction hydroxyle en 17 et en 11 . Les stéroïdes dont le noyau A est entièrement saturé sont inactifs. La corticostérone, qui possède un hydroxyle en 11 mais pas en 17, est peu active ; la désoxycorticostérone, non hydroxylée, antagonise l'effet de l'hydrocortisone.

../...

IV - LES ALTERATIONS AIGUES DE LA CRASE SANGUINE

A - D'origine hémophilique

L'hémophilie A, due à un déficit en facteur VIII, est caractérisée par une hypocoagulabilité avec défaut de consommation de prothrombine sans allongement du temps de Quick .

Son traitement repose sur l'apport spécifique du facteur manquant ; le sang frais doit être injecté à doses massives ; à volume égal, le plasma anti-hémophilique est deux fois plus actif que le sang. L'hémisuccinate d'hydrocortisone, outre ses actions vasculaires locale, tissulaire, thrombocytaire, peut parfois corriger partiellement ces troubles et concourir à l'arrêt de l'hémorragie. Une de nos observations semble particulièrement démonstrative.

B - D'origine thrombocytaire

1) Purpura thrombopénique

a) Les purpuras thrombopéniques idiopathiques

Ils sont dus à une thrombopénie isolée mais souvent très marquée . Déclenchés ou aggravés lors d'une infection ou d'un processus allergique, ils réagissent toujours remarquablement bien à la corticothérapie. Les formes chroniques entraînent des hémorragies cérébro-méningées ou rétiniennes. Les hémorragies viscérales sont rares.

La thrombopénie est très améliorée par la corticothérapie et la chimiothérapie immuno-suppressive ; elle n'est guérie que par la splénectomie. Pendant l'intervention, le sang frais est indispensable. L'administration préventive de

../...

concentrés plaquettaires est rarement indispensable ; c'est par son administration pré, per et post-opératoire que l'hémisuccinate d'hydrocortisone permettra d'éviter tout incident. Les chirurgiens sont unanimes à reconnaître l'absence de troubles de cicatrisation (FRILEUX, MIALARET, PATEL). L'administration d'A.C.T.H. destinée à relancer la surrénale, accompagnera la corticothérapie per os à dose décroissante dans le mois ou les deux mois qui suivent la splénectomie.

b) Les thrombopénies intermittentes associées à une anémie hémolytique auto-immune

La thrombopénie sévère est facteur d'hémorragies fréquentes. L'hémolyse survient inopinément (réaction de COOMBS direct positive). La leucopénie est fréquente. Ces affections sont relativement résistantes aux traitements (corticothérapie ou splénectomie). Souvent même apparaissent des signes d'intolérance aux corticoïdes.

c) Purpura thrombopénique, élément d'un hypersplénisme

La thrombopénie est associée à une leuco-neutropénie. Elle a été observée au cours de la maladie de Grancher, les bilharzioses, la tuberculose, la sarcoïdose, la maladie de Hodgkin.

La splénomégalie, avec hypertension portale due à une cirrhose hépatique ou une malformation du tronc porte, mérite une place à part en raison des perturbations des facteurs de l'hémostase qu'elle engendre. L'anémie est fréquente.

Selon la cause, l'hémisuccinate d'hydrocortisone agira ou non sur cette thrombopénie .

../...

d) Purpura thrombopénique post-transfusionnel

Un iso-anticorps antiplaquettaire a été retrouvé dans le sérum de ces malades. Cet iso-anticorps, initialement inactif sur les plaquettes du malade, est actif sur les plaquettes du donneur et, secondairement, sur les plaquettes du receveur. Ce dernier phénomène serait dû à la présence d'un complexe antigène-anticorps fixé à la surface des plaquettes du malade comme cela se produit au cours des thrombopénies toxiques immuno-allergiques. La lyse des supports plaquettaires fait intervenir le complément.

La guérison spontanée est de règle, accélérée par l'hémisuccinate d'hydrocortisone. La nécessité d'une exsanguino-transfusion s'impose exceptionnellement.

e) Purpura thrombopénique de cause infectieuse

La thrombopénie modérée des maladies bactériennes n'entraîne pas de purpura. Les viropathies en sont plus souvent la cause (mononucléose infectieuse, oreillons, varicelle, grippe, rubéole,...). La thrombopénie apparaît une à trois semaines après le début de l'infection ; la moelle est normale.

Les corticoïdes, à ce stade, sont formellement contre-indiqués. Si l'évolution se prolonge deux ou trois mois sans amélioration, l'hémisuccinate d'hydrocortisone peut alors être prescrit à dose modérée.

f) Les purpuras thrombopéniques immuno-allergiques

L'apparition des thrombopénies médicamenteuses demande 5 à 9 jours entre la dose sensibilisante et la dose déclenchante (délai de formation d'anticorps). La quinine, la digitoxine, le méprobamate, le chlorothiazide et ses dérivés, le chlorpropamide, la phénylbutazone, les sulfami-

../...

des, les antihistaminiques et d'autres produits peuvent être responsables de ces accidents. Les réactions in vitro (lyse plaquettaire, déviation du complément, rétraction du caillot en présence des médicaments) sont souvent négatives. La thrombopénie aiguë résultant de l'administration du médicament peut être grave.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose permet de juguler ces accidents.

2) Purpuras où la thrombopénie n'est pas isolée

a) La thrombopénie de Glanzman, les thrombocytopathies héréditaires et familiales

(maladie de Wilbrand) sont insensibles aux corticoïdes.

b) Purpuras au cours des syndromes hémorragiques aigus

Ils sont dus à une insuffisance hépatique grave et aux troubles de l'utilisation de la vitamine K. La thrombopénie modérée s'accompagne d'une hypoprothrombinémie, d'une activité fibrinolytique accrue du plasma, d'une diminution du taux d'accélérine et d'une fragilité capillaire importante.

L'administration de sang, de P.P.S.B., d'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose, améliore le pronostic.

c) Purpuras par excès d'antivitamine K

Identiques aux précédents, ils réagissent parfaitement à l'administration de vitamine K ou, en cas d'urgence, au P.P.S.B.

3) Purpuraspar altération capillaire

La corticothérapie possède ici une action remarquable.

a) Purpura inflammatoire allergique

Les éléments sont de teinte rouge, moins étendus, non violacés. Il n'y a jamais d'ecchymose. La présence d'éléments urticariens oriente le diagnostic. Dans les antécédents, on retrouve l'asthme, l'urticaire, l'eczéma. L'éosinophilie est importante. Les tests cutanés sont positifs.

b) Purpura rhumatoïde

L'éruption purpurique, les manifestations articulaires, les troubles digestifs, les manifestations rénales sont connues. Il existe des formes de passage existant avec d'autres collagénoses (périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé). L'angéite diffuse serait de nature immunologique par action de l'anticorps sur la paroi vasculaire.

c) Purpura infectieux

Certaines toxines (diphtériques), certains venins, sont à l'origine de la lésion vasculaire ; il en est de même des embolies septiques (endocardite subaiguë).

d) Purpura fulminans de Henoch

Observé lors des méningococcémies, il peut exister lors des streptococcémies ou des septicotoxinémies à germes Gram négatifs. L'état ataxo-adynamique, l'hyperthermie, le collapsus, sont associés aux éléments purpuriques, bulleux, nécrotiques et ecchymotiques. La diminution massive de fibrinogène et des facteurs anti-hémophiliques aggrave souvent un syndrome hémorragique digestif dû à l'agression. Les nécroses corticales rénales, cellulaires hépatiques, sont parfois associées à une hémorragie surrénalienne

../...

bilatérale (syndrome de Waterhouse-Friderichsen). Les mitochondries observées font penser au phénomènes de SCHWARTZMAN-SANARELLI .

Nous ne reviendrons pas sur la thérapeutique, en dehors de l'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses très fortes (5 à 25 mg/kg) .

C - D'origine protéolytique

1) Fibrinolyse aiguë

Elle est obstétricale ou chirurgicale (coeur, poumon, prostate). L'hémorragie diffuse en nappe incoercible est dramatique. L'incoagulabilité du sang en présence de thrombase ou la redissolution du caillot affirme le diagnostic. Le fibrinogène est effondré ; les différents facteurs de coagulation (V,VIII) et le taux des plaquettes sont perturbés par l'abondance des transfusions. L'inhibiteur de Kunitz, à dose suffisante (10 millions d'unités environ, en 2 à 4 heures) associé aux sels de calcium, au P.P.S.B., à l'hémisuccinate d'hydrocortisone à fortes doses (5 à 15 mg/kg) constituent le traitement. Il y a une contre-indication formelle à l'utilisation concomitante d'acide epsilon-amino-caproïque, qui est un médicament de relais ou de prévention.

2) Fibrinolyse localisée

Elle est due à une libération de l'activateur du fibrinogène du sang enfermé dans une cavité (chirurgie thoracique ou prostatique). L'administration préventive d'acide epsilon-amino-caproïque évite ce syndrome.

../...

D - Syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire

1) Physiopathologie

C'est une véritable coagulopathie de consommation. A une phase d'hypercoagulabilité succèdent l'hypocoagulabilité et les hémorragies. Le syndrome est essentiellement observé lors du traitement des états de choc. Sa pathogénie comprendrait, lors de la stase capillaire anoxique, une coagulation intravasculaire avec thromboses et infarctus au niveau du foie, des reins, des corticales (syndrome de SANARELLI-SCHWARTZMAN). La défibrination par consommation secondaire est rendue possible par le blocage du système réticulo-endothélial.

2) Clinique

Elle réalise une diathèse hémorragique au niveau de la plaie (s'il s'agit d'un opéré), des muqueuses digestives (épistaxis, hématémèses, rectorragies) et trachéo-bronchiques. Un purpura pétéchial et une hémorragie cérébro-méningée terminale peut entraîner un coma carus.

Les temps de coagulation et de saignement sont allongés ; le caillot est irrétractile. Le laboratoire permettra de confirmer le diagnostic autorisant à poursuivre une réanimation déjà entreprise ; il montre :

- une hypofibrinémie sans fibrinolyse,
- une thrombopénie intense,
- un temps de Quick augmenté même après adjonction de fibrinogène,
- un déficit des facteurs V et VIII

Le thrombo-élastogramme donne un tracé aplati où les branches demeurent parallèles. Le test de VON KAULLA montre le peu d'intensité de la lyse. Il est possible qu'une véritable protéolyse se déclenche secondairement.

../...

Même sous traitement l'évolution est sévère ; il faudra se méfier de la survenue de la lyse réactionnelle.

Le diagnostic entre protéolyse et syndrome de consommation est difficile ; on aura éliminé un défaut d'hémostase, une altération pré-existante de la crase sanguine, un traitement anticoagulant méconnu, une anoxie anesthésique, une erreur transfusionnelle. Trois éléments y ferons penser :

- la précession d'un choc,
- une thrombose évidente ou la notion d'une embolie graisseuse rarement retrouvée,
- le fait qu'il ne s'agisse ni d'un terrain cirrhotique, ni de chirurgie cardiaque, pulmonaire ou prostatique, ni d'obstétrique.

3) Etiologie

Les formes étiologiques sont nombreuses.

a) Les causes obstétricales sont essentiellement l'embolie amniotique, le décollement prématuré du placenta, la rétention placentaire ou foetale prolongée, l'apoplexie utéro-placentaire (en fait la protéolyse serait plus fréquente).

b) Les causes chirurgicales sont nombreuses ; nous n'insisterons que sur le choc hémorragique mal compensé, le choc des brûlés, les pancréatites aiguës hémorragiques.

c) Les causes transfusionnelles, qu'il s'agisse de sang infecté ou incompatible ; l'évolution vers la fibrinolyse est fréquente.

d) L'embolie graisseuse par activation de certains facteurs de coagulation et blocage du système réticulo-endothélial.

e) Le purpura fulminans et les septico-toxinémies (colibacille, proteus).

../...

4) Traitement

a) Prophylactique :

- prévention du choc,
- héparinisation à la phase d'hypercoagulabilité,
- rhéomacrodex ou hydergine.

b) Curatif :

- remplissage vasculaire par le sang et injection de calcium en conséquence,
- dextrane à bas poids moléculaire,solûtés glucosés hypertoniques,
- fibrinolytiques (la fibrinolyse a été utilisée, semble-t-il, avec quelques succès),
- apport de fibrinogène, qui peut être utile mais risque d'aggraver la situation,
- isoprotérénol, entraînant l'amélioration circulatoire et cardiaque
- hémisuccinate d'hydrocortisone à très fortes doses (10 à 25 mg/kg) qui peut avoir une action spectaculaire et trouve ici une de ses principales indications, d'autant plus que l'acide epsilon-amino-caproïque est formellement contre-indiqué et les anti-enzymes inutiles (inhibiteur de KUNITZ).On l'associera à des doses modérées d'héparine.

E - D'origine transfusionnelle

1) Transfusion incompatible

Après l'arrêt immédiat de la transfusion, la vérification du groupe du malade et des flacons et, chez le malade conscient, les signes cliniques classiques confirment le diagnostic. Le

../...

diagnostic per-opératoire sera difficile ; on l'envisagera devant tout collapsus avec ou sans saignement anormal. La vérification du groupage dans les systèmes O A B et Rhésus-standard(si elle n'avait pas été faite) doit être immédiate. L'incompatibilité par agglutinines irrégulières du receveur ou du donneur sera vérifiée par des épreuves de compatibilité croisée.

La correction des troubles cardio-circulatoires et ventilatoires doit être immédiate. L'utilisation de mannitol ou de soluté hypertonique a été préconisée. Enfin, l'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose peut être utile. La surveillance de la diurèse horaire est indispensable.

b) Transfusion de sang infecté

Le sang d'un flacon infecté équivaut à un bouillon de culture. L'aspect du sang et du plasma surnageant, la pression dans le flacon, permettent, en général, de faire le diagnostic. Le germe est généralement anaérobie (escherichia coli, proteus).

Le collapsus est d'autant plus sévère que le diagnostic aura été moins précoce. Le traitement immédiat est à visée cardio-circulatoire ; l'isoprotérénol, par son action dilatatrice capillaire rénale, semble un médicament de choix ; on l'associe au remplissage par des solutés glucosés hypertoniques et du sang, en surveillant la pression veineuse. L'antibiothérapie sera massive et immédiate (4o à 80 millions de pénicilline dans les heures qui suivent). La surveillance de la diurèse est fondamentale. L'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses massives (10 à 60 mg/kg) peut apporter des guérisons qui sont exceptionnelles en raison du gigantesque apport de toxines microbiennes (NOVELLI, M.WEIL, UDODJI).

La mise en caisson hyperbare en atmosphère d'oxygène de 2 à 3 bars absolus,pourrait améliorer le pronostic (BOEREMA,OLLOARD).

../...

3) Transfusions massives

L'hypothétique thrombopénie possible au-delà de 3 litres de sang transfusés, peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique sensible au niveau de la plaie lors d'une intervention. L'administration préventive d'acide epsilon-amino-caproïque et de corticoïdes, la neutralisation de l'acidose par les tampons amines, l'administration de calcium, évitent toujours ces incidents.

Incontestablement, si ces mesures préventives ne sont pas prises, en post-opératoire alors qu'on continue les transfusions, il est possible d'observer un syndrome hémorragique dans la pathogénie duquel peuvent intervenir un déficit en facteurs V et VIII. Une neutralisation insuffisante de l'héparine (lors de l'emploi de sang hépariné) et une thrombopénie qui peut être importante.

Les transfusions, le calcium, l'hémisuccinate d'hydrocortisone, le sulfate de protamine, l'acide epsilon-amino-caproïque font régresser les troubles.

Au total, il est important de connaître les principaux syndromes et les causes des coagulopathies de façon à utiliser, dans les cas où elle s'avère efficace et surtout sans danger, cette extraordinaire arme thérapeutique qu'est l'hémisuccinate d'hydrocortisone, dont les doses varieront selon les syndromes entre 5 et 30, voire 60 mg/kg.

../...

C H A P I T R E X

ACTIONS DE L'HYDROCORTISONE SUR L'ESTOMAC

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA SECRETION GASTRIQUE

A - Principaux éléments du suc gastrique

Le suc gastrique est un milieu complexe dont les deux éléments fondamentaux sont l'acide chlorhydrique et la pepsine, mais la sécrétion de l'estomac comprend aussi du mucus, des bicarbonates, des enzymes protéolytiques et un facteur intrinsèque.

- L'acide chlorhydrique existe sous deux formes : acide libre et acide combiné à des protéines (chlorhydrate de mucine)
- La mucine gastrique est composée de trois corps:
  - mucoprotéine (35 à 700 mg pour 100 g)
  - mucus apparent
  - mucoprotéose (0 à 460 mg pour 100 g)
- La pepsine, ferment protéolytique, est une protéine de pH optimal 1,6
- La cathapepsine, ferment protéolytique, est une protéine de pH optimal 3,4
- Citons enfin, entre autres, l'existence de polysaccharides acides (héparine et chondroïtine sulfate).

L'existence d'ions bicarbonates en petite quantité a moins d'intérêt que celle d'ions chlore (acide chlorhydrique et chlorures libres), sodium (10 à 120 mEq/litre), potassium (5 à 10 mEq/litre) et calcium.

Il existe un parallélisme entre :

- le volume sécrété et l'acidité
- l'acidité et les chlorures totaux

Inversement, l'augmentation de l'acidité libre est accompagné d'une diminution de la concentration en sodium.

../...

B - Elaboration de la sécrétion acide

L'ion H^+, nécessaire à la formation de l'acide chlorhydrique vient de l'eau par un mécanisme encore mal connu. L'ion OH^- doit être éliminé, ainsi que l'ion Na^+ du NaCl . L'anhydride carbonique intervient comme tanpon en formant du CO_3HNa.

Ainsi, HCl sort par un pôle de la cellule et CO_3HNa par l'autre pôle. Il existe une polarisation de la membrane cellulaire et l'action sur la muqueuse d'une polarité de sens contraire peut supprimer la sécrétion acide.

Il n'est pas sans intérêt d'envisager une élimination d'ions H^+ qu'il serait possible d'augmenter en cas d'acidose.

Le mécanisme de régulation du pH gastrique est toujours discuté:

- pour certains, la transformation de NaCl en HCl est plus ou moins importante selon l'intensité de l'excitation,
- pour d'autres, le suc gastrique est le résultat du mélange de deux sécrétions : l'une, acide, née des cellules bordantes, l'autre, alcaline, née des cellules mucoïdes à mucus,
- certains auteurs ont décrit une rediffusion des ions H^+ à travers la paroi gastrique vers les espaces vasculaires.

C - Elaboration de la sécrétion peptique

Elle dépend de l'activité des cellules principales,dont la commande est vagale,et de la conversion du pepsinogène en pepsine pour un pH inférieur à 5,4 .

La pepsine s'autolyse à un pH inférieur à 1,5 et digère son inhibiteur si le pH est compris entre 1,5 et 3,5 .

../...

D - Régulation de la sécrétion gastrique

On peut, selon les auteurs, discerner 3 ou 4 phases.

1) Une phase céphalique ou vagale directe (purement nerveuse)

La stimulation est transmise par le vague à partir de noyaux hypothalamiques.

La stimulation insulinique, le jeûne, un stimulus réflexe à partir d'un nerf sensitif buccal provoque :

- une sécrétion franchement acide,
- une très importante sécrétion peptique.

Cette réponse sécrétoire d'origine vagale dépasse celle obtenue avec l'histamine.

2) Une phase gastrique ou vagale antrale (neuro-hormonale)

- La sécrétion alcaline répond à une excitation muqueuse (inhibée par la procaïne).
- La sécrétion acide est déclenchée par un relais hormonal : la gastrine.
- Une action sécrétagogue acide et alcaline utilise :
  - la sensibilité muqueuse (inhibée par la procaïne)
  - les plexus pariétaux de Meissner et d'Auerbach (inhibés par l'atropine)
  - la sécrétion de gastrine

3) Une phase antrale locale

La gastrine semble stimuler surtout la sécrétion acide ; les facteurs de stimulation semblent situés au niveau de l'antre.

4) Une phase intestinale

La gastrine est encore responsable de l'hypersécrétion gastrique. Il est important de savoir que la libération de gastrine est partiellement sous contrôle vagal.

../...

II - ACTIONS NEURO-HORMONALES SUR LA SECRETION GASTRIQUE

L'augmentation de la sécrétion chlorhydropeptique par les glucocorticoïdes n'est pas contestable. Certains corticoïdes l'accroissent de 200 p.100 au cours des deux premières semaines de traitement.

Trois questions doivent être résolues :

- faut-il estimer que cette hypersécrétion soit l'unique raison de l'apparition de la maladie ulcéreuse ou d'hémorragies digestives ?
- le risque est-il le même avec tous les corticoïdes ?
- la durée d'administration et la posologie ont-elles une influence ?

Un certain nombre de faits doivent être rappelés :

A - Réponse aux agressions

La sécrétion d'A.C.T.H.et, par voie de conséquence, la sécrétion corticosurrénalienne est augmentée dans un certain nombre de circonstances dont la liste est longue ; nous ne citerons que les chocs hémorragiques, anaphylactiques et endotoxiniques, les atteintes tissulaires brutales, le jeûne, le froid, l'hypoxie, la fièvre, les infections aiguës, l'accouchement, l'électrochoc, les traumatismes crânio-cérébraux,les atteintes méningées, l'ingestion d'alcool, le bruit, l'émotion,... cette liste n'est pas limitative. Il faut y ajouter les interventions chirurgicales et l'anesthésie quelle que soit la technique employée (ZALTZAH, SELYE).

Le rapprochement entre les "stress" émotionnels ou traumatiques et la réponse corticosurrénale a été fait en raison de leur conséquence commune possible : la survenue d'ulcères gastro-duodénaux.

../...

B - Conséquences cliniques et expérimentales

De nombreux auteurs ont remarqué que les ulcères sont rares chez les addisoniens non traités ; on a décrit des cas d'ulcus qui, bien tolérés chez l'addisonien sous corticothérapie substitutive, se compliquaient d'hémorragies et de perforation après administration massive de corticoïdes pour insuffisance surrénale aiguë (CADRA et coll.).

L'augmentation de sécrétion des cellules pariétales gastriques en réponse à un stimulus a été étudiée chez des chiens soumis, après anastomose gastro-jéjunale, à l'administration de 200 mg de cortisone par jour pendant deux mois. Le décès par ulcération gastrique a été obtenu dans 100 p.100 des cas chez les animaux sous corticoïdes, dans 83 p.100 dans le lot témoin.

Rapportons aussi l'expérimentation de GASS et PFEIFFER qui ont étudié la réponse sécrétoire lors de l'injection sous-muqueuse de salicylate et d'hémisuccinate d'hydrocortisone chez des rats anesthésiés et vagotomisés. Les deux corps provoquent une stimulation nette de la sécrétion acide inhibée régulièrement par l'injection intrapariétale d'atropine ; mais il faut, hélas, remarquer que le rat, ne possédant pas de cortisol, est un mauvais animal d'expérience.

Dans une seconde expérimentation, l'acide salicylique est injecté par voie sous-cutanée et l'hydrocortisone amenée par une sonde gastrique : les Auteurs en ont déduit qu'il existe une relation linéaire entre la réponse ulcérigène et la dose administrée dans les deux cas.

Ces résultats sont d'autant plus troublants qu'il est admis par de nombreux auteurs que la fréquence des ulcères augmente avec la durée d'administration des corticoïdes et semble indépendante de la dose administrée.

../...

En fait, les avis divergent, comme nous le reverrons à propos de l'étude de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. L'hyperproduction de corticostéroïdes n'est pas toujours responsable de la maladie ulcéreuse, elle en est souvent le témoin; dans certains cas, elle a même une action favorable.

C - Sécrétion neuro-hormonale et muqueuse gastro-duodénale

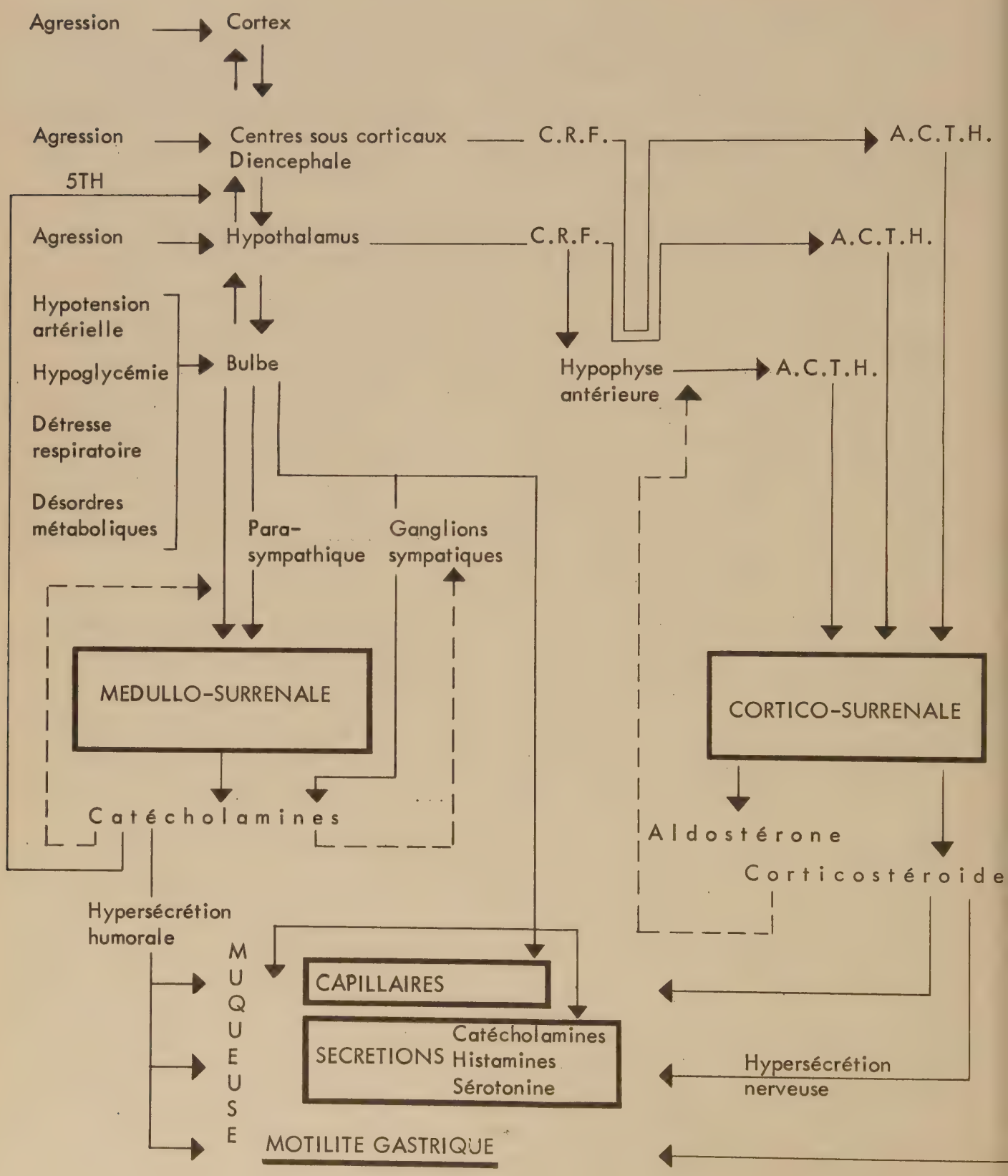
L'agression détermine une décharge de catécholamines ainsi qu'une stimulation de l'hypothalamus agissant en corrélation avec le C.R.F. dont la sécrétion est sous la dépendance de nombreux centres nerveux. Ceci entraîne une hypersécrétion d'A.C.T.H., conséquence de la réaction hypophysaire quel que soit le taux de cortisol sanguin. La sécrétion d'A.C.T.H. est difficilement freinée par des doses considérables de corticoïdes. Le lobe temporal, l'aire prétectale, le mésencéphale, l'éminence médiane induisent la sécrétion de C.R.F....

L'hypothalamus intégré dans le schéma de la réaction d'alarme (syndrome d'adaptation de Selye) dirige l'évolution vers l'ulcération gastro-duodénale par le jeu combiné des réactions neuro-hormonales et des troubles vaso-moteurs dûs à l'action des catécholamines, des corticoïdes, de l'histamine, de la sérotonine, d'une hypermobilité gastrique,... (figure XXI) .

../...

Figure 21

SCHEMA SIMPLIFIE DU SYNDROME D'ADAPTATION DE SELYE



III - HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE ET MUQUEUSE GASTRIQUE

A - Action ulcérigène de l'hémisuccinate d'hydrocortisone

1) Pathologie générale

En ce qui concerne l'activité ulcérigène de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, les différents auteurs s'accordent à lui reconnaître une toxicité nettement inférieure à tous les autres corticoïdes. COSTE, MOZZICONACCI, ATTAL estiment que les accidents observés sont beaucoup plus rares qu'avec les dérivés synthétiques. GREY souligne qu'il s'agit uniquement d'une action d'origine centrale, indépendante du phénomène contact.

Le risque devient nul à des doses inférieures à 10 mg par jour (LAYANI, TURIAF) ou lorsque l'administration ne dépasse pas quatre jours. Paradoxalement, on ne relève pas encore, dans la littérature, de cas d'ulcère observé pour des traitements de plus de 10 mg/kg, pendant quatre jours, donnés de façon intermittente alors qu'on en signale pour des traitements à des doses moyennes (0,5 à 3 mg/kg). Même à ces doses, leur fréquence n'est pas plus grande que lors de la réaction d'alarme sans corticoïdes. Quel est, alors, le rôle exact d'un facteur déclenchant ?

2) En neuro-chirurgie

Les neuro-chirurgiens (KLEIN, HOUDARD, DAVID, LE BEAU) semblent confirmer cette hypothèse quand ils estiment que le nombre d'accidents digestifs n'est pas plus grand chez les malades traités par les corticoïdes. Pourtant, l'intervention des hormones corticosurrénaliennes dans les ulcérations gastro-duodénales d'origine neurologique semble réelle.

../...

Il est admis actuellement par tous que c'est lors des syndromes neurologiques aigus que la sécrétion d'A.C.T.H. et de corticoïdes est la plus intense. SHENKIN et BOUZAR ont dosé la cortisolémie dans les hémorragies cérébro-méningées.

Les taux varient entre 69 et 95 µg au lieu de 10 à 15 µg p.100 ml de plasma. Chez les malades non opérés, il reste anormalement haut.très longtemps ; chez les opérés on note une augmentation le jour de l'intervention puis un retour à la normale évoluant parallèlement à l'état clinique.

Ces observations confirment bien l'origine neurologique et ne confirment pas l'absence de toxicité des stéroïdes surrénaliens.

3) Pathogénie possible

TURIAF insiste sur le risque ulcérigène des corticoïdes, minimisé lors de l'emploi de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Il serait en rapport avec le phénomène d'hypercatabolisme protidique lié à la double liaison et avec l'action antisécrétoire sur le mucus gastrique (au même titre que le mucus bronchique) entraînant une diminution de la protection cellulaire.

4) Comparaison avec les autres corticoïdes

LACHERINI, expérimentant sur le cobaye avec les doses de 5 à 10 mg/kg pendant 4 jours, obtient 30 à 40 p.100 d'accidents digestifs avec la prednisone, 10 à 20 p.100 avec la cortisone, aucun accident avec l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux. Ceci est confirmé par J.BERNARD qui estime que la posologie de 0,5 à 2 g par jour d'hémisuccinate d'hydrocortisone n'est pas dangereuse si elle est brève (3 à 4 jours).

../...

B - Action bénéfique sur les ulcères histaminiques

Paradoxalement :

- D'après ROBERT l'hémisuccinate d'hydrocortisone inhibe le développement des ulcères gastriques et réduit la fréquence des perforations gastriques chez le rat à pylore ligaturé.
- D'après VALETTE, on obtient un abaissement important de l'acidité gastrique et une diminution de la sécrétion provoqués par injection d'histamine.
- SELYE, confirmant cette donnée, estime que l'hémisuccinate d'hydrocortisone prévient les ulcères liés à la libération d'histamine.
- Citons l'observation de BARILLON concernant un malade présentant des gastralgies qui disparurent au cours des perfusions d'hydrocortisone.

C - Action anti-inflammatoire en chirurgie digestive

Tout ceci confirme l'attitude des anesthésistes-réanimateurs et des chirurgiens digestifs qui prescrivent fréquemment de l'hémisuccinate d'hydrocortisone pour diminuer l'oedème des sutures digestives et favoriser la reprise du transit sans aucun inconvénient (E.LEVY, HEPP, F.JACQUIN, LOYGUE, MERCADIER).

D - Hémorragies digestives

La gastrite cortisonique, lors d'utilisation de doses variant entre 0,20 et 3 mg/kg, a fait l'objet de nombreuses publications.

Mais la gastrite hémorragique qui saigne et continue de saigner est-elle dûe à la corticothérapie ?

../...

La multiplicité des substances endogènes (amines tryptaminiques, kinasiniques, histaminiques), leur diversité d'action, les interactions avec les substances exogènes injectées, posent encore le problème de la dose.

Que la même substance puisse être dilatatrice à faible concentration, constrictive à concentration moyenne, dilatatrice capillaire mais constrictive artériolaire et veinulaire à concentration forte, comme le sont les amines tryptaminiques, permet de comprendre pourquoi les gastrites apparaissent dans des circonstances variables. De plus, l'action des corticoïdes suit aussi ces trois stades :

- une action hypertensive par "facilitation des effets α", aux faibles doses,
- une action hypotensive à dose moyenne,
- une action correctrice circulatoire aux doses fortes.

Le parallélisme est frappant.

Cet exemple permet de comprendre pourquoi ce n'est pas "l'hydrocortisone" qui est ulcérigène mais une "certaine dose d'hydrocortisone" inhibant "une certaine partie seulement" des effets d'une autre substance à concentration différente dont l'effet nocif seul peut persister ou être renforcé.

L'hydrocortisone àfaible dose, associé à de hautes concentrations endogènes de sérotonine (comme cela peut se produire dans la paroi gastrique), aggrave la constriction artériolaire et veinulaire mais ne restituera pas le tonus du capillaire atone qui, anoxique, se rompra ; l'hydrocortisone, à doses moyennes, risque d'amplifier l'hypotonie et la vaso-dilatation de la sérotonine à faible concentration. Seule, l'hydrocortisone, à très forte dose, sans être une antisérotonine, peut annuler ou compenser les effets de cette dernière quelle qu'en soit la concentration.

../...

Or, si l'hydrocortisone peut varier, la concentration de la sérotonine plaquettaire ou intramurale ne dépassera pas un maximum donné ; dans tous les cas, les variations brutales de régime dans les capillaires déjà lésés peuvent déclencher une hémorragie, en général transitoire.

On comprend que, dans ce cas, elle ne soit pas le facteur d'hémorragies digestives capillaires prolongées mais, au contraire, souvent le traitement.

Les syndromes aigus sont facteurs d'hémorragie digestive dans 15 à 70 p.100 des cas selon la maladie causale ("réaction de l'organisme à l'agression" de SELYE) ; pourquoi la corticothérapie deviendrait-elle la responsable lorsqu'elle est utilisée, alors que c'est, le plus souvent, son absence qu'il conviendrait d'accuser?

Dans ces syndromes, de traitement difficile, ce sont parfois"les présents qui ont tort".

C H A P I T R E XI

SYNDROMES INFLAMMATOIRES ET IMMUNO-PATHOLOGIQUES

Il nous semble justifié de classer dans les affections dé ce type justiciable de la corticothérapie à forte dose, les pancréatites aiguës nécrotico-hémornagiques, la recto-colite hémorragique et aussi le rejet de l'organe greffé. Ils ont en commun un syndrome inflammatoire ; on peut, de plus, y rencontrer les méfaits d'une réaction antigène-anticorps humorale ou tissulaire.

L'accident d'incompatibilité transfusionnelle a été déjà envisagé. La gravité du syndrome est parallèle à la quantité d'anticorps injectés. Sa prévention, par vérification du groupe et épreuve de compatibilité croisée en reste la meilleure des thérapeutiques.

A - Les pancréatites aiguës

Ce sont des affections relativement fréquentes de l'adulte. Souvent graves, elles peuvent revêtir un caractère dramatique lorsqu'elles surviennent dans les suites immédiates de la chirurgie abdominale.

La nécrose massive de la glande voue rapidement le malade à la mort dans le syndrome du choc irréversible.

1) Physiopathologie

Le terme de pancréatite aiguë, s'il groupe diverses lésions fort différentes, possède une dénomination commune : l'autodestruction du tissu pancréatique.

Le pancréas est blanc, augmenté de volume, avec des exsudats incolores plus ou moins abondants et, parfois, de gros nodules de topographie céphalique. L'oedème purement interstitiel, sans lésion parenchymateuse lors de pancréatite oedémateuse, peut être seulement segmentaire, céphalique ou corporéo-caudal.

Les foyers hémorragiques diffus ou un hématome segmentaire plus ou moins étendu peuvent accompagner l'oedème.

../...

Dans les pancréatites nécrosantes, dont la fréquence n'est pas négligeable, l'altération de la glande est due à des nécroses massives dont l'étude histologique est stéréotypée : oedème des espaces intercellulaires, hémorragies en nappe interstitielles et intraparenchymateuses, destruction glandulaire avec nécrose des acini et conservation des ilots de Langerhans.

Les lésions d'accompagnement témoignent du caractère régional de l'agression et comprennent une cytostéatonécrose plus ou moins étendue, une infiltration oedémateuse des mésos, des épanchements intrapéritonéaux séreux ou hémorragiques et, parfois, un épanchement pleural.

L'altération pancréatique initiale peut déterminer l'apparition d'une sclérose (oedème), entraîner l'apparition de séquestres ou de fistules purulentes ou abcédation (nécroses localisées). Un état de choc difficilement réversible peut apparaître d'emblée. Dans ce syndrome interfèrent plusieurs éléments :

- la fuite liquidienne massive,
- la toxémie enzymatique,
- les phénomènes algiques intenses,
- la réaction neuro-végétative,
- la perturbation surrénalienne.

2) Etiopathogénie

Au total, bien qu'il s'agisse de lésions différentes (oedémateuse ou nécrotique), le type lésionnel est réalisé d'emblée. L'évolution est grave, l'étiologie semble commune mais n'est pas élucidée (allergie, phénomène neuro-végétatif, obstruction du Canal de Wirsung,...) ; certains facteurs déclenchants sont souvent à l'origine : lésions organiques des voies biliaires, traumatisme loco-régional, chirurgie digestive, surtour biliaire.

../...

Certains, en raison de son aspect histopathologique, inflammatoire et nécrotique, l'ont classée parmi les groupes encore peu explorés des "maladies par mécanisme d'auto-agression". Sa réalisation expérimentale a été possible chez l'animal à l'aide d'anticorps-antipancréas. Les auto-anticorps peuvent être la cause déclenchante du "drame pancréatique" décrit par DIEULAFOY .

La symptomatologie clinique, radiologique et biologique permet le diagnostic. La clinique et le dosage de l'amylasémie doivent la faire évoquer devant un drame abdominal qui s'aggrave de minute en minute.

3) Traitement

Le traitement moderne a fait passer la mortalité de 47 p.100 (BROCQ) à 19 p.100 (ROUX et SARAZIN) et, pourtant, les corticoïdes n'étaient encore prescrits qu'à dose insuffisante (2 à 5 mg/kg).

Le traitement du collapsus cardio-vasculaire, qu'il soit dû à l'hémorragie, à l'exhémie plasmatique ou à la toxémie enzymatique, comprend avant tout le remplissage vasculaire : transfusion sanguine (isogroupe, iso Rhésus) guidée par la valeur de la pression veineuse (DUCAILAR, SULTZER,...). Le tri-hydroxy-amino-méthane combat l'acidose. Le mannitol à 10 p.100 prévient la nécrose tubulaire aiguë secondaire. Les inhibiteurs des protéases seront associés à doses fortes.

Les corticoïdes seront aussi utilisés à doses très fortes.

Enfin, par la suite, la rééquilibration électrolytique suivie sur le dosage de la glycémie, de l'amylasémie, des électrolytes dans le sang, les urines, le liquide d'aspiration gastrique, la mesure du pH, l'évolution de la masse sanguine, seul examen valable pour apprécier la volémie.

../...

On associera la vitaminothérapie C, B1, B6, K1, les vagolytiques, la procaïne, l'antibiothérapie massive à large spectre contre les germes aérobies et anaérobies.

Au total donc, l'hémisuccinate d'hydrocortisone trouve encore ici une de ses indications fondamentales. Son action bénéfique à dose moyenne (2 à 5 mg/kg) peut devenir spectaculaire à très fortes doses (5 à 60 mg/kg).

B - La recto-colite hémorragique

1) Physiopathologie

La diversité de symptomatologie de la maladie l'a fait classer sous des rubriques différentes (recto-colite ulcéreuse, colite thrombo-ulcéreuse, recto-colite purulente et hémorragico-ulcéreuse,...).

Le caractère familial, la prédominance féminine, le rôle aggravant de la grossesse au début (chute du taux du cortisol) et l'histopathologie en ont fait une maladie unique, parfois gravissime. L'importance des phénomènes inflammatoires (inflammation interstitielle, oedème, hémorragie, ulcération, nécrose puis sclérose) s'associe aux réactions des éléments glandulaires (hypersécrétion, dissociation des tubes, parfois abcédation des cryptes glandulaires). Enfin, l'accumulation lymphocytaire et plasmocytaire qui pourrait répondre à une réaction de la muqueuse intestinale, a pu être constatée. Ce dernier phénomène renforce l'hypothèse d'un mécanisme d'auto-agression, qui semble la plus satisfaisante. Les cellules seraient le lieu de la formation d'anticorps contre la muqueuse enflammée et la muqueuse normale en raison de la similitude antigénique. Le rôle du thymus n'a pas été précisé (FLUSCHACKER et SEIBERT) .

../...

La maladie a pu être reproduite expérimentalement chez l'animal par l'injection d'anticorps anti-colon (LAMBLING). BERNIER, CORNELLIS et LAMBLING ont montré la présence d'anticorps anti-colon chez les sujets atteints de recto-colite hémorragiques.

Les formes aiguës ou subaiguës, d'évolution rapide et grave (syndrome dysentérique, fièvre, rectorragie), et l'apparition rapide d'un état de choc confirmé, posent des problèmes thérapeutiques angoissants.

2) Traitement

Le traitement chirurgical, s'il est parfois indiqué, n'est jamais suffisant. Le traitement médical, anti-infectieux massif (sulfamidothérapie à action intestinale, antimycosiques, antibiotiques à doses massives) sera associé parfois à l'I.N.H. et, toujours, à la corticothérapie. L'hémisuccinate d'hydrocortisone à doses fortes (5 à 60 mg/kg) a une action parfois incomplète mais toujours bénéfique dans ces états gravissimes.

C - Rejets de greffe d'organe

1) Rappel physiologique

Les greffes homologues de peau font partie du traitement des grands brûlés. Les greffes homologues d'organes connaissent un succès grandissant d'année en année. L'enthousiasme alterné avec la déception. Pourtant, si les difficultés persistent, les échecs diminuent. Le nombre de greffes rénales homologues est grand ; celui de moelle osseuse s'accroît et les greffes de foie, de poumon, de coeur et de glandes endocrines ont été déjà pratiquées, pour l'instant sans succès.

../...

Le rejet ou l'acceptation d'un greffon rénal génétiquement incompatible est un phénomène complexe admettant tous les degrés. Le mécanisme de rejet du greffon passe par un stade de prolifération cellulaire. L'anticorps anti-greffe, lié à des cellules immuno-compétentes, réagirait avec l'antigène de greffe des cellules endothéliales des capillaires du rein. Les conditionnements spécifiques actuellement en expérimentation apporteront peut-être la solution de ce problème. Les conditionnements non spécifiques présentent une efficacité incontestable mais limitée dans le temps.

Les antigènes de greffe, suscitant une réaction immunitaire, comportent le rejet d'un premier greffon incompatible en une douzaine de jours. L'état d'hyperimmunisation conduit ainsi le rejet d'un deuxième greffon en 6 à 8 jours.

Les antigènes de greffe sont des antigènes tissulaires et ne suscitent pas d'anticorps sériques ; il est, en effet, impossible de transmettre passivement l'immunité de greffe aussi bien par injection de sérum que de globulines sériques d'un sujet immunisé.

2) La réaction immunitaire

L'immunisation et l'hyperimmunisation ne sont transmissibles que par des cellules lymphoïdes intactes provenant d'un donneur immunisé. De même, il a été montré, par l'étude en microscopie électronique des ganglions drainant des greffes incompatibles, que les cellules qui assurent ces réactions, n'ayant pas d'ergastoplasme, ne sont pas des plasmocytes. Elles ont le type morphologique des histiocytes.

Après la greffe, rien ne distingue un greffon compatible d'un greffon incompatible. La revascularisation est identique dans les deux cas. Mais les ganglions lymphatiques sont le siège d'une prolifération cellulaire à cytoplasme basophile.

../...

Par la suite, le greffon est infiltré de cellules hyperbasophiles. Des troubles de vascularisation apparaissent. L'infiltration prédomine sur l'ensemble du capillaire péritubulaire ; l'endothélium est rompu ; un oedème interstitiel en résulte. Enfin, l'ischémie des cellules tissulaires s'accompagne rapidement de phénomènes thrombotiques puis hémorragiques. Le greffon est complètement nécrosé au 12ème jour.

Les conditionnements non spécifiques diminuent globalement les défenses immunitaires du receveur ; on connaît quatre types essentiels : l'irradiation totale, le traitement par les antimitotiques chimiques, la thymectomie et les hormones corticosurrénaliennes.

Pourtant l'examen histologique des biopsies rénales va permettre d'observer sur les greffons, pourtant bien tolérés, des lésions vasculaires, une atteinte glomérulaire et une fibrose interstitielle. Les cellules infiltrant le parenchyme sont peu nombreuses. Les lésions de l'arbre vasculaire prédominent. L'artériole afférente mais aussi le pôle vasculaire des glomérules ainsi que les artères de plus gros calibres sont atteints. L'oedème des cellules endothéliales, l'apparition de gamma-globulines dans la membrane vasculaire mènent à une nécrose fibrinoïde. Si le rejet se prolonge, ces lésions de nécrose s'étendent aux artères interlobulaires puis principales. La production d'un anticorps circulant par les tissus lymphoïdes serait à l'origine de ce complexe antigène-anticorps dans la paroi des vaisseaux.

On conçoit l'intérêt de la corticothérapie en raison de son action anti-inflammatoire mais, surtout, pour son inhibition de la division cellulaire au sein des tissus lymphoïdes. La régression du thymus et des structures lymphoïdes en sont la preuve. Cliniquement, en effet, cette thérapeutique retarde la

../...

réponse immunitaire et prolonge la survie des greffons. Les "crises du transplant" (HAMBURGER) qui peuvent être précoces (du 3ème jour au 30ème jour) ou tardives (du 2ème mois au 24ème mois), se traduisent par une insuffisance fonctionnelle du rein transplanté. Elles sont spontanément réversibles sous corticothérapie à forte dose (HAMBURGER) .

3) Traitement

L'incompatibilité de greffe peut atteindre tous les degrés. C'est ce caractère fondamental qui permet d'espérer agir sur elles. Le "rejet" (LEGRAIN, KUSS) apparaît par une élévation thermique, une augmentation de volume du rein, une altération des fonctions rénales et une baisse de la diurèse, qui peut aller jusqu'à l'anurie. Le traitement d'urgence doit être entrepris.

L'imuran, l'actinomycine C (LEGRAIN), l'actinomycine D (HAMBURGER), surtout la corticothérapie à doses fortes, seront employées. Si l'état du malade empêche l'administration de Cortancyl par voie buccale, on fera appel à l'hémisuccinate d'hydrocortisone dont les doses de 3 à 15 mg/kg par jour sont remarquablement mais, hélas, transitoirement efficaces. On ne discutera pas les avantages de la thymectomie, de la splénectomie ou de la radiothérapie. L'hémodialyse permet de maintenir l'équilibre biologique du malade si la diurèse du greffon est faible.

Le nombre de survies prolongées après homotransplantation rénale augmente régulièrement. Les greffes de moelle osseuse gardent une action persistante. Les homogreffes de peau sont devenues un geste de routine dans les services des brûlés. Dans ce dernier cas, l'action de la corticothérapie sur le greffon, sur la plasmorragie et sur le métabolisme glucido-protidique en font un allié précieux.

../...

En attendant la réalisation d'une tolérance spécifique, les conditionnements aspécifiques empêchent ou diminuent la réaction immunitaire tissulaire. Parmi ceux-ci l'hémisuccinate d'hydrocortisone reste l'élément de base lorsqu'on est obligé de recourir à la voie intraveineuse.

En conclusion, la thérapeutique anti-inflammatoire, antihistaminique, anti-oedémateuse, antisécrétoire, avec augmentation de débit cardiaque et nouvelle répartition de la masse sanguine, relance des processus métaboliques normaux et protection cellulaire, se résume à la corticothérapie, associée aux traitements étiologiques ou symptomatiques.

L'utilité de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, en anesthésie-réanimation, à condition de l'utiliser à dose suffisante et de respecter les rares contre-indications, est un adjuvant de choix de la thérapeutique d'urgence.

C H A P I T R E XII

ACTION SUR LA THERMOLYSE

La briéveté de ce chapitre peut surprendre mais, en fait, elle n'est que la conséquence des différentes actions de l'hydrocortisone envisagées précédemment.

L'hydrocortisone à dose thérapeutique, fortement réductrice (plus que l'insuline ou la vitamine C) possède plus qu'une simple action antithermique, décrite par les anciens auteurs.

En effet, l'ensemble de ses actions physiologiques et métaboliques favorise l'hypothermie et plusieurs observations cliniques viendront confirmer ce fait .

Le contrôle de la perte de chaleur résulte de plusieurs phénomènes physiques et physiologiques intriqués :

- l'augmentation du calibre des vaisseaux périphériques favorise la perte de chaleur ;
- le frisson, d'origine hypothalamique, conjointement à une libération de catécholamines, augmente deux à trois fois la production calorique de base ; or, nous savons que les propriétés de l'hydrocortisone à fortes doses diminuent ces phénomènes neuro-végétatifs ; de plus, les propriétés myo-relaxantes de la drogue atténuent l'intensité du frisson et empêchent son renouvellement;
- les hormones thyroïdiennes,qui s'opposent à la thermolyse, voient leur production diminuée par l'hydrocortisone.

Au total donc, par ses activités adrénolytique, dilatatrice vasculaire périphérique, myo-relaxante, inhibitrice des réponses hypothalamiques aux stimulations périphériques, réductrice du fonctionnement thyroïdien, l'hydrocortisone favorise la thermolyse et aide à réaliser une hypothermie pharmacologique.

../...

C H A P I T R E XIII

DISCUSSION DES RISQUES LIES AU TRAITEMENT

CONTRE-INDICATIONS

Compte tenu de la gravité des syndromes traités, il ne peut être fait une place à part aux risques classiquement inhérents à la corticothérapie. Seules persistent les contre-indications relatives à la maladie causale où accompagnatrice de l'urgence ; il s'agit alors de contre-indications majeures rappelées à la fin du présent chapitre.

Les incidents secondaires seront d'autant plus rares que le traitement, bien qu'à dose importante, aura été plus bref et il sera, dans la majorité des cas, d'autant plus bref que les doses auront été plus fortes. Une durée de quatre à cinq jours semble le maximum pour la plupart des auteurs ; cependant, nous présentons des observations où une durée plus longue ne semble pas avoir été l'occasion d'incidents notables.

I - DISCUSSION DES RISQUES LIES AU TRAITEMENT

A - Incidents et contre-indications classiquement décrits :

1) Syndrome Cushingoïde

Son développement exige un apport continu et supra-physiologique d'hémisuccinate d'hydrocortisone (au-dessus de 17,5 mg par jour pour THORN, de 25 mg par jour pour KAYSER). Son développement, lent et progressif, n'est pas envisageable dans les traitements de courte durée. Si l'urgence le nécessite, un syndrome de Cushing pré-existant n'est pas une contre-indication.

2) Hypertension artérielle

Seules les doses moyennes (0,5 à 2,5 mg/kg) et prolongées peuvent induire une hypertension artérielle. Sans doute est-ce

../...

la raison pour laquelle l'hypertension artérielle est considérée comme une contre-indication pour l'établissement d'un traitement au long cours, ce dont il ne s'agit pas ici.

Le collapsus lève cette interdiction ; l'hypertension d'origine neuro-hormonale ou métabolique devient une indication. Quant à la chute tensionnelle chez l'hypertendu (13/7 chez un sujet habituellement à 23/13) elle est déjà un collapsus, d'autant plus grave que le système cardio-vasculaire est déjà lésé.

3) Les hyperhydratations extra-cellulaires

Complications classiques des traitements au long cours, elles peuvent être dues à l'action minéralo-corticoïde exercée par les doses moyennes (0,5 à 3 mg/kg) ; l'action est d'abord diurétique potassique et aqueuse ; cette dernière, inhibée par l'A.D.H., aboutit finalement à une rétention hydrosodée.

Les doses très faibles sont diurétiques sodées secondaires (HAMBURGER) et les doses très fortes sont diurétiques sodées et potassiques.

L'oedème créé par les doses moyennes est diminué de façon retardée par les doses faibles ; il n'existe pas ou disparaît avec les doses fortes qui en sont le traitement.

4) Diabète

Cette contre-indication classique à l'emploi des hormones stéroïdiennes ne tient pas devant les syndromes aigus traités à forte dose pendant un temps limité.

L'hyperglycémie sans cétose est toujours préférable à l'épuisement glucosé et à l'acidose.

Enfin, le diagnostic des états paradiabétiques est occasionnellement ou délibérément facilité par l'utilisation diagnostique ou thérapeutique de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

../...

Quant au "diabète stéroïdien", qui n'a de commun avec le vrai diabète sucré que l'hyperglycémie, il est sans danger et cède au sevrage d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Enfin, son insulino-résistance n'est que relative.

5) Ostéoporose

L'ostéoporose est objectivable même lors de traitement de courte durée. Elle augmente avec le tamps mais aussi avec la dose.

DEBEYRE, LAGROT n'ont pas remarqué de retard de consolidation à doses moyennes.

A doses fortes, le risque est secondaire ; l'apport vitaminique, calcique et protidique le compensera ultérieurement.

6) Glaucome

Les antécédents de glaucome aigu ou un glaucome chronique ne sont pas une contre-indication.

7) Fatigabilité musculaire

Incident pour les uns, effet bénéfique pour les autres, l'action myo-relaxante est souvent favorable en anesthésie-réanimation : diminution des doses de curare ; adaptation plus facile d'un malade sous ventilation artificielle (due en partie à son action circulatoire et métabolique).

8) Accidents neuro-psychiques

a) L'excitabilité corticale, l'euphorie, l'agitation sont fréquentes chez les malades conscients, ils sont amplifiés à forte dose.

b) Les crises comitiales

Elles sont rares sous corticoïdes et seraient dues à un collapsus cellulaire par sortie de l'eau, joint à l'inflation ventriculaire, conséquences de doses moyennes (0,5 à 3 mg/kg) et prolongées et qui pourraient entraîner un oedème cellulaire secondaire.

../...

9) Ulcères gastro-duodénaux

Lors de la corticothérapie prolongée, son action mucolytique diminue la résistance de la muqueuse à l'acide chlorhydrique dont elle augmente la sécrétion. Ceci peut favoriser ou aggraver un ulcère antérieur. L'imputation causale doit tenir compte des antécédents familiaux. L'hémisuccinate d'hydrocortisone est le moins ulcérigène des corticostéroïdes (40 fois moins que la prednisone et 20 fois moins que la cortisone pour LUCHERINI).

L'hémisuccinate d'hydrocortisone améliore, par contre, un certain nombre d'ulcères en particulier histaminiques (ROBERT, SELYE, VALETTE).

La pathogénie de "l'ulcère cortisonique" est nettement différente de la maladie ulcéreuse spontanée à évolution par poussée de Cruveilhier.

En dehors de l'aggravation de l'ulcère préexistant, il est difficile de lui imputer un rôle précis dans la genèse des ulcères, au cours de maladies connues pour leur possible action ulcérigène. La présence d'un ulcère peut faire hésiter ; pourtant de nombreux auteurs (LAMBLING, ROUX), n'arrêtent pas la corticothérapie lors de la survenue de l'ulcère ; ils n'ont pas constaté d'incidents. L'administration, pour éviter l'oedème des sutures digestives, est classique.

Il semble, ici encore, que l'action ulcérigène soit variable avec les doses :

- négligeable à très faibles doses (inférieures à 0,25 mg/kg)
- elle augmente ensuite avec la dose, environ jusqu'à 3 mg/kg, puis décroît,
- elle semble très diminuée aux doses élevées (10 à 60 mg/kg)

../...

On peut se demander quel est le rôle des autres substances spécifiques, tryptaminiques, histaminiques, catéchiques, indoliques,... et quelle est l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sur les effecteurs de ces substances (DELANNOY, LAINE).

10) Hydrocortisone et hémorragies digestives

Il faut rechercher la cause des hémorragies digestives, dues à une gastrite sans ulcère, dans les troubles vaso-moteurs de la muqueuse gastrique. Ces phénomènes vaso-moteurs peuvent être provoqués par la décharge d'adrénaline initiale, d'histamine, de sérotonine,... déjà envisagés dans le chapitre X .

Nous pouvons estimer que la prescription de fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone, pendant une durée n'excédant pas 4 jours, présente suffisamment peu de risques pour ne pas profiter de sa rapidité d'action et de son efficacité souvent spectaculaires à condition qu'il soit prescrit à doses suffisantes (supérieures à 10 mg/kg). Rappelons, de plus, l'utilisation des fortes doses comme traitement de la gastrite hémorragique dans le cadre de la maladie post-agressive.

11) Action hypercoagulante génératrice de phlébite et de thrombose

L'action hypercoagulante croît avec la dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone ; c'est même là une indication des fortes doses : l'arrêt des hémorragies par des doses supérieures à 15 mg/kg est utilisé par de nombreux chirurgiens (BOUCHE). Mais pour que la thrombose se forme, il faut que les parois des vaisseaux soient lésées ; or, c'est à forte dose que l'hémisuccinate d'hydrocortisone protège la cellule et la paroi cellulaire.

Le risque de phlébite, important à doses faibles et moyennes, peut alors être considéré comme faible, si faible même que certains utilisent l'hémisuccinate d'hydrocortisone pour prévenir les phlébites.

../...

12) Les risques d'accidents infectieux

a) Risques microbiens

Ils existent, quelle que soit la dose. Naguère contre-indication, ces risques microbiens sont devenus une indication à l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone, le malade étant attentivement surveillé et protégé par une thérapeutique anti-infectieuse. Ce n'est pas "l'hydrocortisone qui fait la miliaire", c'est"l'hydrocortisone sans antibiotique spécifique" chez le tuberculeux.

L'interrogatoire et la cuti-réaction font partie de gestes de routine. Lorsque l'urgence ne permet pas de le faire avant l'utilisation de corticoïde, elle implique de le faire après .

De toute façon, même sans corticoïdes, l'organisme après le drame voit toujours ses défenses diminuées.

Pourquoi l'aggravation, souvent dramatique, des infections considérées comme complication classique des états de choc deviendrait-elle complication des corticoïdes utilisés pour traiter le choc ?

b) Risques viraux

Certaines viroses peuvent être aggravées par l'hémisuccinate d'hydrocortisone ; le virus herpétique zona-varicelle, ourlien, rubéoleux, morbilleux, vaccinal, poliomyélitique atténué du vaccin buccal, peuvent donner lieu à une pathologie gravissime. Le risque est grand, certes, mais le pourcentage est faible.

L'oedème laryngé d'origine virale n'est certes pas une contre-indication ; l'évaluation des risques respectifs doit peser sur le choix de la thérapeutique.

../...

13) Les retards de cicatrisation

a) La maladie de Cushing favorise une cicatrisation défectueuse. Le syndrome cushingoïde thérapeutique ou l'administration prolongée de corticoïdes peuvent induire à long terme des troubles protido-glucidiques suffisamment importants pour retarder la cicatrisation.

Le défaut de cicatrisation après surrénalectomie pour maladie de Cushing doit-il faire accuser l'hormonothérapie de substitution ou la longue hypersécrétion endogène antérieure et le trouble métabolique entraîné ? Le lâchage de suture, après septicotoxinémie, est-il dû à la seule corticothérapie qui a permis de traiter le ou les états de choc ?

Enfin, localement, le syndrome inflammatoire, l'oedème, l'infection favorisent-ils toujours la suture ?

Les anastomoses digestives bénéficient de la corticothérapie (HEPP, LOYGUE, MERCADIER, ROUX), la chirurgie orthopédique l'utilise (DEBEYRE, LAGROT), l'auto et l'homogreffe (peau, rein) en impose maintenant l'emploi. Seule, la paroi cutanée serait-elle donc sensible à ses inconvénients... sauf lors de la pratique de la chirurgie esthétique ?

b) Le risque infectieux tissulaire

L'infection locale et son syndrome inflammatoire, souvent diffus, peuvent évoluer vers la guérison spontanée ou la lente expansion en profondeur.

En diminuant l'inflammation et l'oedème, sans inhiber les processus cellulaires de défense anti-infectieuse, la corticothérapie peut favoriser l'infection si l'antibiothérapie indispensable est omise.

../...

Dans ces cas, l'arrêt de développement du processus en profondeur, son isolement et sa sensibilisation à l'apport antibiotique, auparavant impossible, sont plus un bénéfice qu'un risque.

14) L'aggravation de l'amylose rénale

Elle reste une contre-indication de la corticothérapie au long cours. Les doses brèves, même massives, auront souvent peu d'influence. Et même, en cas contraire, la décision thérapeutique doit tenir compte de l'équilibre entre le risque vital immédiat et la possibilité d'un classique risque pathologique secondaire.

15) L'insuffisance rénale

Elle ne constitue pas en elle-même une contre-indication. Seule, la lésion originelle est à considérer.

16) L'hyperazotémie

Elle peut être due à d'autres causes que l'insuffisance rénale. L'arrêt d'un hypercatabolisme et l'apport lipido-glucidique peuvent entraîner la diminution de l'uréogénèse.

L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone augmente le taux d'urée sanguine par catabolisme protidique et néoglycogénèse, ce qui est sans danger. De plus, cette élévation est d'autant moins importante que le traitement est plus bref.

17) L'inhibition corticosurrénale

Les doses prolongées entraînent un arrêt de la sécrétion de cortisol dont la conséquence sera la vulnérabilité accrue à l'agression ou des manifestations de sevrage plus ou moins graves.

../...

L'atrophie fonctionnelle après corticothérapie est maintenant classique :

- diminution du poids des surrénales,
- baisse de la teneur en acide ascorbique,
- diminution de la réponse éosinopéniante à l'A.C.T.H., qui est de 17 p.100 après 15 jours selon COSTE et TURIAF.

Cette atrophie a pour caractère d'être :

- précoce : 5 jours suffisent à modifier le test de Thorn, importante mais dissociée : les modificiations histiologiques ne sont pas contomporaines à la diminution du poids et du taux d'acide ascorbique chez l'animal,
- réversible : la récupération est complète après 15 à 20 jours.

Après corticothérapie prolongée, l'excrétion basale des métabolites hormonaux urinaires et le taux des 17-OH-stéroïdes plasmatiques sont bas ; la diminution est de 86 p.100 des 17 céto et 17-OH pour TURIAF, et de 36 p.100 des 17 céto pour MEAKIN ; enfin LANDON confirme ce fait en dosant le taux des 17-OH plasmatiques chez 50 sujets soumis à la corticothérapie depuis plus d'un an ; le taux moyen de 17-OH est de 4,9 $\pm$ 3,96 γ p.100 ml au lieu de 12,6 $\pm$ 3,96 γ p. 100 ml chez le groupe témoin.

Le test de THORN affirme l'hyporéactivité surrénale : LANDON dose les 17-OH plasmatiques après injection d'A.C.T.H. chez des sujets normaux et des sujets soumis à une corticothérapie de plus d'un an :

- dans le premier cas, le taux augmente de 12,6 à 48,1 γ p. 100 ml
- dans le deuxième cas, le taux augmente de 4,9 à 15,9 γ p. 100 ml

../...

L'hyporéactivité des surrénales à l'injection d'A.C.T.H. durera entre 5 et 7 mois (COSTE, GRABE, LANDON, LITTLE, TURIAF).

Quelle que soit l'importance de la dose au-dessous de 5 jours, l'inhibition surrénalienne est immédiatement réversible. La sécrétion d'A.C.T.H. possède encore un rythme nyctéméral. Au-delà de 5 jours, il semble souhaitable, si le traitement doit être maintenu, de le faire de façon discontinue respectant, dans la mesure du possible, le rythme nyctéméral normal de la sécrétion d'A.C.T.H. soit en arrêtant l'administration 8 heures par jour, soit 12 ou 14 heures sur 48 heures (THORN).

Le problème du sevrage peut aussi se poser. Si l'administration a été prolongée au-delà de 5 jours, malgré l'administration discontinue destinée à conserver l'excitation cortico-surrénale par l'A.C.T.H. sécrétée alors en excès, il semble souhaitable de passer par une période transitoire de 1 à 3 jours en donnant des doses physiologiques d'hémisuccinate d'hydrocortisone (17,5 mg pour THORN, 25 mg pour KAYSER).

En l'absence d'incidents, lorsque le traitement aura été relativement bref (moins de 15 jours) l'administration peut alors être totalement arrêtée.

L'administration de 20 à 25 mg tous les deux jours peut entraîner la reprise surrénalienne spontanée.

En cas d'incident mineur de sevrage malgré ces doses physiologiques ou lors de l'administration des doses très fortes utilisées pendant plus de 15 jours, en réanimation, on administre pendant 3 jours 20 ou 25 mg puis on fait le dosage des stéroïdes urinaires et de la créatininurie de base. Puis on stimule les surrénales trois jours de suite (THORN) :

- soit par 50 U.I. d'A.C.T.H. en perfusion pendant 8 heures,
- soit par 40 à 80 U.I. d'un gel d'A.C.T.H. administré en injection intramusculaire deux fois par jour (il faut rechercher l'irrégularité d'administration).

../...

On mesure alors la réponse des stéroïdes urinaires ; la constatation d'une réponse surrénalienne valable (taux de 20 mg de 17 OH-chromogènes, PORTER et SELYE) permet de supprimer totalement l'apport d'hydrocortisone, puis de réduire la dose d'A.C.T.H. de la façon suivante :

- 20 U.I. pendant 3 jours,
- 20 U.I. tous les 2 jours à trois reprises,
- 10 U.I. tous les 2 jours à trois reprises,
- 10 U.I. une fois par semaine à trois reprises.

Tout "stress" survenant pendant cette période doit entraîner l'augmentation de l'A.C.T.H. ou l'injection d'hydrocortisone, à la seringue, de façon irrégulière laissant si possible un espace libre de 8 à 10 heures.

L'A.C.T.H. sera repris au rythme de 10 à 20 U.I. tous les 2 jours.

L'hydrocortisone, étant de beaucoup celui des corticostéroïdes qui inhibe le moins la fonction surrénalienne il n'a jamais été constaté d'inhibition prolongée.

On peut rencontrer cette inhibition prolongée avec les dérivés méthylés ou fluorés tels que la dexaméthasone. L'A.C.T.H., à la dose de 40 U.I. un jour sur deux, devra dans ce cas être poursuivie ; on peut aussi donner 15 à 20 mg d'hydrocortisone ou 5 à 7,5 mg de prednisone, en dose unique la matin ou, mieux, donner double dose un jour sur deux. Une nouvelle relance à l'A.C.T.H. sera faite huit jours après selon le même protocole.

En fait, cette inhibition difficilement réversible n'est envisagée par THORN que pour des traitements de plus d'un an.

18) Blocage des centres hypothalamo-hypophysaires

La constatation d'une déplétion hypophysaire après corticothérapie prolongée est indiscutable. La mesure de la concentration hypophysaire en A.C.T.H. a été réalisée par HOLUB sur 5 mala-

../...

des décédés et ayant reçu des corticoïdes jusqu'à leur mort : la concentration d'A.C.T.H. semble inversement proportionnelle à la dose totale de corticoïdes injectés.

L'A.C.T.H. semblerait (pour ANATRUDA et BOUDY) entraîner toujours une hyporéactivité hypophysaire lorsqu'elle est associée au traitement cortisolique. Il semble souhaitable de n'utiliser l'A.C.T.H. qu'à la fin du traitement cortisolique.

De toute façon, cette hyporéactivité hypophysaire est transitoire, moins prolongée et moins nette que celle des corticosurrénales et n'apparaîtraît pas lors des traitements discontinus (un jour sur deux, ou 16 heures sur 24) car dans le "vide" ainsi créé se produit un hyperfonctionnement hypophysaire.

19) Désordres métaboliques observés

a) La classique surcharge hydrosaline ne se produit pas lors des fortes doses.

b) L'hypocalcémie est accompagnée d'hypercalciurie ; l'administration de calcium est indispensable pour compenser la fuite calcique. De plus l'ion Ca^{++} potentialise l'action de l'hydrocortisone sur le muscle cardiaque.

c) L'hyperglycémie n'est pas grave en elle-même. Elle doit faire réajuster les doses d'insuline.

d) L'hypokaliémie, dévoilée par son utilisation au long cours est un syndrome bien connu et désormais classique.

En fait, il s'agit d'une des rares actions qui augmente constammentavec la dose et peut devenir très importante lors des doses élevées, à plus forte raison si elles sont associées à un traitement favorisant l'hypokaliémie (tels aspiration gastrique, diurétique, ventilation artificielle)

../...

Même au cours d'un état de choc grave ou après un arrêt cardiaque, l'injection de doses importantes entraîne une hypokaliémie très rapide ; la kaliurie est considérablement augmentée ; comme cela a déjà été décrit, elle s'associe à une hypokalicytie.

La dépolarisation cellulaire qu'elle entraîne peut devenir grave en l'absence d'apport de potassium.

e) L'hypomagnésémie

L'hypomagnésémie, due à l'hypermagnésiurie, s'accompagne d'une diminution de magnésium intracellulaire.

Tout apport massif d'hydrocortisone impose donc, de façon formelle, l'administration concomitante de potassium et de magnésium.

f) Avec les curares

Son action myo-relaxante serait due à un phénomène de dépolarisation de la membrane. Elle se rapproche alors de l'action des curares dits "dépolarisants". L'injection de grosses doses en per-opératoire permet de diminuer notablement les doses de curares. On saura se méfier lors d'interventions nécessitant de fortes doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

g) Avec les narcotiques

Les barbituriques, le gamma-hydroxybutyrate de sodium et l'hydroxydione font pénétrer le potassium à l'intérieur de la cellule astrocytaire ou névroglique (barbiturate) ou seulement sur les oligodendrocytes (gamma-hydroxybutyrate de sodium).

../...

L'hémisuccinate d'hydrocortisone, en provoquant la sortie cellulaire de potassium, présentera une activité dite de "réveil". On conçoit aussi qu'il ait été remarqué par de nombreux auteurs (BERTHARION, BRESNICK, DENISENKO, LUNDHOLM? MARKS, SABATHIE, PURPURA) que l'injection peranesthésique entraînant une nette diminution de la narcose sous gamma-OH oblige à provoquer des réinjections exposant au surdosage. Il en serait de même avec les barbiturates mais l'action est moins marquée.

On conçoit l'antagonisme relatif qui peut exister avec l'hydroxydione quand on connaît le peu de différence entre ce corps non-réducteur et l'hydrocortisone.

Le mécanisme de l'action des phénothiazines, bien que très différent, parviendra toujours à une hyperkalicytie et une surpolarisation des cellules gliales. Il en serait de même au niveau du système cardio-vasculaire où tout se passe alors comme si l'excitabilité cellulaire diminuait par surpolarisation.

En provoquant la sortie de potassium, l'hémisuccinate d'hydrocortisone rétablit la réaction d'alarme au niveau de la substance réticulée ; les doses de neuroplégiques se trouvent nécessairement augmentées en per-opératoire.

Son intérêt, par contre, dans cette opposition, semble résider dans le traitement des collapsus par vasoplégies lors d'intoxications importantes. La vasoplégie de la chlorpromazine semble favorablement influencée, il en est de même des butyrophénones et de leurs dérivés. La remontée tensionnelle, si les doses sont suffisantes, peut être remarquablement rapide (15 à 40 mg/kg).

../...

II - INCIDENTS ET ACCIDENTS EN RAPPORT AVEC LES FORTES DOSES

A - Incidents

1) Hypothermie

Elle peut apparaître lorsqu'un certain nombre de conditions, déjà vues, sont réunies avec des doses supérieures à 10 ou 15 mg/kg prolongées plus de 12 ou 24 heures.

2) Hyperleucocytose

Elle peut faire croire à une infection profonde ; elle est d'autant plus difficile à interpréter que la réaction fébrile n'existe plus.

3) Action favorisante sur l'agrégation intra-artériolaire des hématies

Le phénomène de "sludge" apparaît toujours dans des circonstances pathologiques (PIOVELLA). Il est difficile d'en rendre l'hydrocortisone responsable.

Par contre, l'action de l'hydrocortisone sur les membranes vasculaires et capillaires paraît modifier le mode d'écoulement. Dans les circonstances pathologiques, l'écoulement intracapillaire est considérablement perturbé. L'ouverture du shunt artério-veineux, le renvoi du sang à contre-courant dans le capillaire (dû à l'obstacle veineux) détruisent l'homogénéité et le tonus des parois.

En le rétablissant, l'hydrocortisone pourra faire reprendre au sang un mode d'écoulement laminaire ; dans ce cas, l'hémisuccinate d'hydrocortisone devient "anti-sludge".

../...

L'action avec l'hydergine est d'ailleurs complexe. Elle ne s'oppose ni aux effets antisérotonine mineurs de l'hydergine, ni aux effets antisludge ; par contre, elle a une action hypertensive sur la vasoplégie due à l'hydergine. L'action de ces deux substances simultanées sera bénéfique à condition de ne pas utiliser de trop fortes doses d'hydergine.

4) Action de réveil

Rappelons son importance pour les malades dont la narcose est assurée par de l'hydroxybutyrate de sodium ou de l'hydroxydione; elle est moins nette pour les barbiturates.

5) Action myo-relaxante

La dose de curare injectée doit être diminuée lorsqu'on utilise de très fortes doses d'hydrocortisone.

L'aggravation des phénomènes myasthéniques n'étonne pas ; elle relève du déficit potassique.

L'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone à très fortes doses peut démasquer un syndrome myasthénique fruste (ARON, ASBOE-HANSEN, VANDERLINDE). L'administration de solutés glucosés, d'insuline et de potassium s'oppose à cette action.

B - Accidents

Beaucoup d'auteurs ont parlé d'hémorragies digestives lors d'emploi d'hydrocortisone à "très fortes doses".

En fait, il ne s'agissait pas de "fortes doses" puisqu'elles se situaient aux alentours de 1,5 à 3 mg/kg/jour. A ces doses, supraphysiologiques certes mais ne possédant pas les autres actions pharmacodynamiques qui ont été décrites, l'hémorragie digestive est nettement favorisée. Leur fréquence semble croissante jusqu'à 3 mg/kg, puis décroît ensuite.

../...

Lors d'emploi de doses supérieures, des hémorragies ne se sont pas déclarées pendant l'administration de doses de 10 mg/kg mais ont pu apparaître lors de la réduction progressive des doses, qui doit être évitée.

Les hémorragies se produisent en effet lorsque les doses de corticoïdes sont de 2 à 2,5 mg/kg . Il persistera cependant, à l'arrêt de fortes doses, un moment passager où les concentrations plasmatiques seront favorables à l'hémorragie gastrique.

1) Infarctus du myocarde

La survenue d'infarctus du myocarde, dans certaines conditions, a été décrite par plusieurs auteurs.

Leur fréquence dépend de l'existence antérieure d'une lésion ou d'un rétrécissement du calibre des coronaires. Ils sont favorisés par l'administration concomitante de sodium (SELYE, STINE).

2) Crises convulsives

Elles ont été décrites ou analysées chez l'animal par la méthode des électrodes implantées (CASTAUD, SOULAIRAC, TRIDON, VERT, WEIL).

Elles correspondent à des troubles hydro-électrolytiques non corrigés. Mais, à l'inverse, l'hémisuccinate d'hydrocortisone a été proposé comme traitement de crises comitiales généralisées ou du petit mal épileptique résistant aux autres thérapeutiques. Il s'agirait, là aussi, d'une modification d'un trouble électrolytique généralisé (TRIDON, VERT).

Le fait que le phénomène puisse s'observer au cours de certains syndromes cushingoïdes aussi bien que dans certains syndromes addisoniens, confirme ce fait.

../...

Accidents convulsifs de l'oxygénothérapie hyperbare

L'hydrocortisone à forte dose assure un rôle protecteur. Par ses fonctions réductrices ou anti-oxydantes, elle s'opposerait à la formation des peroxydases lipidiques. Cette action nécessite des doses très importantes (60 mg/kg) et ne semble pas constante lors de son expérimentation chez l'animal à 6 bars (McDAWAL, OLODAR, SALTZMAN).

3) Lithiases rénales

Décrites par de nombreux auteurs, elles sont favorisées par l'augmentation d'élimination concomitante d'acide urique et de calcium (FURAT, VIGNALOU, ZIEGLE).

4) Diabète insipide

L'hydrocortisone ne le crée pas mais l'aggrave ou le démasque lorsqu'il était fruste (DECOURT, HAYET, NEDEY). L'insuffisance surrénalienne améliore le diabète insipide, dans une certaine mesure ; les glucocorticoïdes l'aggravent (AILLET, DECOURT, HAGUENAUD, LAINE, LEGRAND, LINQUETTE, NEDEY, NIQUET, KAYSER, WEIL).

III - CONTRE-INDICATIONS A LEUR EMPLOI EN REANIMATION OU EN ANESTHESIE

A - Certains comas neurologiques

Lors des comas neuro-chirurgicaux, associant un collapsus parenchymateux par rétraction même de la cellule cérébrale et hypertension ventriculaire. L'hypernatrémie, la kaliémie normale ou basse, l'hypokalicytie et la diminution de la clearance de l'eau libre confirmeront le diagnostic.

B - Diabète insipide post-hypophysaire

En l'absence d'hormone antidiurétique, l'hémisuccinate d'hydrocortisone peut provoquer de graves désordres. Si cette notion est classique lors des hypophysectomies chirurgicales, il faut aussi savoir s'en méfier lors d'intervention chirurgicale pour cancer (syndromes paranéoplasiques) et lors des thromboses carotidiennes, suspectées sur l'hémiplégie totale, la disparition du souffle systolique carotidien, ou la non apparition du souffle sous la pression du stéthoscope, la diminution de perception des battements (J.FAUREL).

C - Coma hyper-osmolaire

De diagnostic évident, il contre-indique formellement l'emploi des glucocorticoïdes.

D - Thrombopénies intermittentes associées à une anémie hémolytique auto-immune

L'intolérance aux corticoïdes a été observée ;

l'hémolyse s'aggrave.

../...

E - Les purpuras thrombopéniques infectieux d'origine virale

Certaines viroses, déjà envisagées, contre-indiquent l'emploi des corticoïdes. Au-delà de 3 mois après le début de la maladie, il n'y aurait plus d'inconvénient à utiliser de fortes doses.

Au total, les incidents et les accidents observés sont rares ou proviennent d'un défaut d'ajustement des doses. Il ne faut cependant pas les nier : ils existent et certains d'entre eux, pour exceptionnels qu'ils soient, peuvent être dramatiques.

Les contre-indications "classiques" du traitement stéroïdien deviennent inexistantes devant le changement d'action pharmacologique du cortisol à très fortes doses ; elles disparaissent, de toute façon, devant l'urgence.

Quant aux autres contre-indications, elles sont actuellement rares mais leur liste risque de s'allonger lorsque la thérapeutique cortisonique sera utilisée d'une façon encore plus large.

TABLE DES MATIERES (TOME I)

	Pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	5
- Découverte de la cortisone puis de l'hydrocortisone en laboratoire et industriellement	
- Utilisations successives	
. en pathologie médicale	
. en réanimation	
CHAPITRE I - Etude pharmacologique de l'hémisuccinate d'hydrocortisone sous sa forme injectable lyophilisée, 500 mg	13
I - Constitution chimique	14
II - Caractères physico-chimiques	15
III - Préparation galénique et solvant	16
IV - Etude toxicologique	17
CHAPITRE II - Destinée de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans l'organisme - Ses modalités d'utilisation	19
I - Devenir du cortisol dans l'organisme	20
A - Rappel succinct du métabolisme du cortisol endogène	20
1) Mode de transport par le sang	20
2) Inactivation et élimination	20
B - Métabolisme du cortisol injecté	21
1) Rapidité d'action du cortisol injecté	21
2) Demi-vie du cortisol injecté	22
a) dans un organisme normal	22
b) dans un organisme pathologique	25
II - Rôles possibles du succinate de sodium	26
A - Action générale de l'acide succinique sur l'organisme soumis à une agression	26
1) Après surrénalectomie	26
2) Dans le choc	27
B - Effets vasculaires	27
1) chez l'animal	27
2) utilisation chez l'homme	28
3) potentialisation du risque coronarien	28

../...

III - Modalités d'utilisation et associations médicamenteuses IN VITRO 30

A - Intensité et durée d'action dans l'organisme par injection intraveineuse 30

B - Permanence de l'activité de la solution dans les solutés glucosés 31

C - Compatibilité IN VITRO dans différents solutés et dans le sang 31
1) Soluté chloruré sodique 32
2) Solutés de citrate de potassium et de gluconate de calcium 32
3) Solutés alcalins (bicarbonate et lactate de sodium) 32
4) Sang conservé 32
5) THAM 32
6) Rhéomacrodex 32

D - Compatibilité IN VITRO avec d'autres substances chimiques 33

IV - Antagonisme, synergie, potentialisation lors des associations thérapeutiques 34

A - Modification de l'action IN VIVO de certains médicaments par l'hémisuccinate d'hydrocortisone 34
1) Antagonisme 34
a) Héparine 34
b) Insuline 34
c) Catécholamines 34
d) Hormones thyroïdiennes 35
2) Potentialisation 35
a) Sels de calcium et de magnésium 35
b) Curares 35

B - Modification de l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone par certains médicaments injectés 36
1) Antagonistes 36
a) Puromycine, actinomycine D 36
b) Antagonisme de quelques effets secondaires 36
- sur la muqueuse gastrique 36
- sur l'effet "sludge" et la thrombose 37
- sur le "pace maker" et les structures A (récepteurs β) 37
- sur l'action coronarienne du succinate 37
- sur l'action excitante corticale 37

../...

2) Actions synergiques ou complémentaires 37
a) sur le spasme bronchique 37
b) sur les effecteurs 38
c) sur l'équilibre hydro-électrolytique 39
3) Potentialisation par l'isoprotérénol et par l'aldostérone 39
a) par l'isoprotérénol 39
b) par l'aldostérone 40

C - Associations thérapeutiques utiles 40
1) Lors des processus métaboliques généraux communs aux états de détresse aiguë 40
2) Sur les fonctions cardio-vasculaires et lors du "sludge" 41
3) Sur l'activité cellulaire cérébrale 41
4) Sur la fonction cardio-respiratoire 41
5) Sur la circulation coronaire 41
6) Sur l'estomac 41

CHAPITRE III - Rappel de l'action physiologique et pharmacologique de l'hydrocortisone (cortisol) sur les principales fonctions métaboliques à l'état normal et pathologique. 43

I - Hydrocortisone et métabolismes 44
A - Hydrocortisone et métabolisme glucido-protidique 44
1) Glucides 44
a) action sur les enzymes de la néoglycogénèse 45
b) action sur l'utilisation périphérique du glucose 46
2) Protides 47
a) catabolisme des acides aminés 47
b) cycle de l'urée 48
c) facteurs qui influencent IN VIVO l'action du cortisol sur l'activité enzymatique 48

B - Hydrocortisone et métabolisme lipidique 49

C - Hydrocortisone et métabolisme hydro-électrolytique - La fonction rénale 49
1) Régulation de la volémie 51
2) Action sur l'élimination de l'eau et des électrolytes 52
3) Hydrocortisone et sodium 53
4) Hydrocortisone et potassium 53
5) Hydrocortisone et appareil glomérulaire 56

D - Hydrocortisone et équilibre phosphocalcique 56

../...

II - Les oedèmes

A - L'origine circulatoire ou métabolique

1) oedème extra-cellulaire

a) par déséquilibre hydro-électrolytique

b) par dysrégulation du métabolisme des protides

2) Oedèmes intra-cellulaires

a) autres que l'oedème cérébral

b) oedème cérébral

B - Oedème d'origine inflammatoire

CHAPITRE IV - Hydrocortisone et fonction circulatoire

I - Hydrocortisone et hémodynamique

A - Les récepteurs adrénergiques

B - Les structures métaboliques

1) Type A ou Penrose +

2) Type B ou Ingbar-Meyerhoff-Krebs (I.M.K.)

3) Type C ou équilibré

C - Hydrocortisone et appareil cardio-vasculaire

1) Le coeur

a) Rappel physiologique et métabolique

b) Action myocardique

c) Effets sur l'électrocardiogramme

d) Dangers cardiaques

e) Actions pharmacodynamiques

2) Les gros vaisseaux

3) Les capillaires

4) Les circulations locales

a) circulation pulmonaire

b) circulation coronaire

c) circulation hépatique

d) circulation rénale

5) Action globale sur la pression artérielle

II - Détresses circulatoires

A - Généralités

B - Le collapsus

1) Rappel physio-pathologique

2) Conduite thérapeutique

a) recherche étiologique

b) traitement

C - Le choc

1) Rappel physio-pathologique

a) Généralités

b) Mode évolutif

- phase compensée

- phase décompensée

c) Mécanisme d'évolution vers l'irréversibilité 88
- Facteur circulatoire et neuro-endocrinien 88
. conséquences circulatoires et neuro-endocriniennes
. conséquences capillaires
. conséquences cardiaques
- Facteur métabolique 95
- Mécanisme infectieux 98
- Facteur intracellulaire lysosome 99
2) Conduite thérapeutique 100
a) Recherche étiologique 100
b) Le traitement 101
- à l'échelon ventilatoire 101
- à l'échelon circulatoire 101
. correction des perturbations hémodynamiques
. correction des perturbations de la crase sanguine
- à l'échelon métabolique 104
. rapport énergétique 104
. correction du déséquilibre hydro-électrolytique et du dysfonctionnement rénal 105
. correction du déséquilibre acido-basique 105
. action thérapeutique corrigeant le dysfonctionnement des grandes voies métaboliques 105
- à l'échelon cellulaire 107
- à l'échelon du système nerveux 107
- à l'échelon des phénomènes toxi-infectieux et inflammatoires 107
- à l'échelon des troubles liés à l'histamine 109

D - L'inefficacité circulatoire 111

E - Conclusion 111

III - Atteintes cardiaques aiguës 115

A - L'infarctus du myocarde 115

B - Les troubles du rythme 117

C - L'inefficacité cardiaque 118

D - Perturbation du métabolisme cellulaire 118

../...

CHAPITRE V - Hydrocortisone et glandes endocrines 120

I - Action de l'hydrocortisone sur les principales structures neuro-endocriniennes 121
A - Hydrocortisone et complexe neuro-épiphysaire 121
B - Hydrocortisone et axe diencéphalo-hypothalamo-post-hypophysaire 121
C - Hydrocortisone et anté-hypophyse 122
1) Action sur l'A.C.T.H. 122
2) Action sur les autres stimulines anté-hypophysaires 125
D - Hydrocortisone et inhibition corticosurrénale 125
E - Hydrocortisone (et autres hormones cortico-surrénaliennes) 128
F - Hydrocortisone et pancréas 129
1) Hydrocortisone et insuline 129
2) Glucagon et hydrocortisone 129
G - Hydrocortisone et thyroïde 130
H - Hydrocortisone et médullo-surrénale 130

II - Perturbations de l'équilibre hormonal et neuro-endocrinien 133
A - Axe diencéphalo-hypophyso-corticosurrénalien 133
1) Pathologie diencéphalo-post-hypophysaire 133
a) Diabète insipide 133
. Rappel physiologique 133
. Recherche étiologique 136
. Traitement 137
b) Diabète insipide latent et déséquilibre hypothalamo-post-hypophysaire 137
. Rappel physio-pathologique 137
. Traitement 139
c) Excès d'hormone post-hypophysaire 139
2) Pathologie hypothalamo-anté-hypophysaire 142
a) Insuffisance d'A.C.T.H. 142
. Rappel physio-pathologique 142
. Conduite thérapeutique 144
b) Excès d'A.C.T.H. 145
3) Pathologie corticosurrénalienne 148
a) Insuffisance globale 148
α - Rappel physio-pathologique 149
. sur le système cardio-vasculaire 149
. sur le métabolisme hydrocarboné 149
. sur l'équilibre hydro-électrolytique 150

../...

. lors de l'agression 150
. oedème cérébral 151
β - Principales étiologies et conduite thérapeutique 151
. la surrénalectomie bilatérale 151
. les surrénalectomies unilatérales 152
. les surrénalectomies pour phéochromocytome 152
. l'insuffisance surrénalienne aiguë de la maladie d'Addison 152
. l'interruption du traitement corticoïde 152
. les insuffisances surrénaliennes infra-cliniques 152
. insuffisances surrénaliennes aiguës: syndrome de Waterhouse-Friderichsen 153
. lors des complications digestives de la corticothérapie à long cours 153
b) Insuffisances dissociées 154
c) Excès d'hormones corticosurrénaliennes 157
α - Hyperaldostéronisme 157
β - Excès de cortisol 158

B - Pathologie pancréatique 159
1) Hypo-insulinémie 159
a) Le coma acido-cétosique 159
b) Le coma hyperosmolaire 160
2) Hyperinsulinémie-hypoglycémie 161
3) Diminution de sécrétion de glucagon 162

C - Pathologie thyroïdienne : la crise thyrotoxique 163
1) Rappel physiopathologique 163
2) Traitement 165

D - Pathologie neuro-endocrinienne sympathomimétique 165
1) Le phéochromocytome 165
2) Les grands désordres neuro-végétatifs 166
a) Déséquilibres neuro-hormonaux entrainés par l'agression prolongée 166
α - Rappels physiopathologiques 166
. Catécholamines 166
. C.R.F.-A.D.H. 167
. Angiotensine 167
. Histamine 167
. Sérotonine 167
. Muqueuse digestive 169
. Système nerveux 170
β - Traitement 171

../...

b) Le syndrome pâleur-hyperthermie 171
α - Physio-pathologie 171
β - Traitement 173

CHAPITRE VI - Hydrocortisone et fonction respiratoire 175

I - Action sur la fonction respiratoire normale 176
A - Sur le système broncho-alvéolaire 176

B - Sur la circulation pulmonaire 176

II - Actions sur la fonction respiratoire pathologique 178
A - Sur l'appareil respiratoire 178

B - Sur la circulation pulmonaire 179

III - Utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans les détresses ventilatoires 180
A - Généralités 180

B - La maladie asthmatique 181
1) Rappel physio-pathologique 181
2) Principaux syndromes évolutifs 184
a) L'état de mal asthmatique 184
- précision physio-pathologique 184
- possibilités thérapeutiques 185
b) L'asthme à dyspnée continue 187
- Pathogénie et description 187
. la maladie 187
. la décompensation 187
- Possibilités thérapeutiques 188
. la maladie 188
. la décompensation 188
c) Les bronchorrhées chroniques dyspnéïsantes et le broncho-emphysème 188
- Pathogénie et description 188
. la maladie 188
. la décompensation 189
- Possibilités thérapeutiques 190
3) Etats aigus directement liés à la maladie ou à son traitement: déductions thérapeutiques 190
a) le collapsus 190
- lié à un hypocorticisme dynamique 190
- lié à l'interruption brutale du traitement hormonal 191
- lié à une agression brutale 191
b) syndromes digestifs et intervention chirurgicale 192
- fréquence 192
- l'intervention chirurgicale doit-elle être différée ou immédiate ? 192

../...

C - Coeur pulmonaire aigu et détresse d'origine broncho-alvéolaire 193
1) Insuffisance respiratoire aiguë des broncho-pneumopathies chroniques 193
a) Pathogénie 193
b) Risque anesthésique 194
c) Possibilités thérapeutiques 194
2) L'atélectasie pulmonaire massive 195
3) Syndrome de Mendelson 195
4) Autres atteintes broncho-alvéolaires 195
a) Broncho-alvéolites 195
b) Bronchites capillaires diffuses 195

D - Oedème pulmonaire aigu ou subaigu et embolie pulmonaire 196
1) Oedème aigu du poumon 196
a) Oedème aigu du poumon d'origine hémodynamique 197
b) Oedème aigu du poumon d'autres étiologies 197
2) Embolie pulmonaire 198

E - Atteintes laryngées trachéales et bronchiques 199
1) Le spasme bronchique 199
a) Pathogénie 199
b) Prophylaxie 200
c) Traitement 200
2) Oedème laryngé 200
3) Les intubations prolongées 201
4) Complications broncho-pulmonaires des trachéotomisés 202

F - Epanchements pleuro-péricardiques 203
- Le syndrome post-commissurotomie 203
- Les hémothorax 203
- Le syndrome post-infarctus 203

CHAPITRE VII - Hydrocortisone et système nerveux central 205

I - Action sur l'oedème cérébral 206
A - Rôle des principaux axes neuro-endocriniens 206

B - Anomalie de répartition ionique : échanges transmembranaires 206

C - Espaces extra-cellulaires du tissu cérébral 208

D - Glycémie, lactacidémie et oedème cérébral 208
1) Rôle de la glycolyse 209
2) Rôle de l'hyperlactacidémie 209

E - Oedème cérébral et phénomène d'oxydo-réduction 209

../...

II - Effets psychomoteurs 211
A - Hydrocortisone "substance d'éveil" 211
B - Observations expérimentales 211
C - "Substance d'éveil" et métabolisme cellulaire 212
III - Accidents cérébraux 213
- Hémiplégie 213
- Etat comateux toxique 213
- Hémorragie méningée 213
- Oedème cérébral 213
IV - Traumatismes crâniens 214
- Bases du traitement 214

CHAPITRE VIII - Action de l'hydrocortisone sur les tissus et les cellules 217
I - Hydrocortisone et tissu conjonctif 218
A - Action anti-inflammatoire 218
1) Fibroblastes et cellules réticulo-histiocytaires 218
2) Hydrocortisone, cortisone, désoxycorticostérone, aldostérone 218
B - Action sur le complexe antigène-anticorps 219
C - Action sur les substances tissulaires antibactériennes et antivirales 220
D - Action anti-histaminique 221
E - Action sur la cicatrisation des plaies 222
II - Mécanisme d'action cellulaire de l'hydrocortisone 223
A - Cortisol et structures métaboliques 223
B - Action directe sur la synthèse enzymatique 224
III - Action de l'hydrocortisone à forte dose sur la membrane cellulaire et les lysosomes 226
A - Rappel de l'action de l'hydrocortisone sur la membrane cellulaire 226
B - Agression et structures intra-cellulaires : mitochondries et lysosomes 226
1) Etats aigus dits "irréversibles" 226
2) Mitochondries 227
3) Les lysosomes 227
4) Action des corticoïdes sur le dosage des témoins biologiques dans le plasma 227

../...

C - Action intracellulaire des doses pharmacologiques d'hémisuccinate d'hydrocortisone 228
1) Sur les acides nucléiques 228
2) Sur les membranes lysosomiales 228

IV - Action sur les muscles lisses 230

V - Action sur les muscles striés 231

CHAPITRE IX - Hydrocortisone et sang 233

I - Action sur les éléments figurés 234

II - Action sur la coagulation 235

III - Examens biologiques 237

IV - Les altérations aiguës de la crase sanguine 238
A - D'origine hémolytique 238

B - D'origine thrombocytaire 238
1) Purpura thrombopénique 238
a) Les purpuras thrombopéniques idiopathiques 238
b) Les thrombopénies intermittentes associées à une anémie hémolytique auto-immune 239
c) Purpura thrombopénique, élément d'un hypersplénisme 239
d) Purpura thrombopénique post-transfusionnel 240
e) Purpura thrombopénique de cause infectieuse 240
f) Purpuras thrombopéniques immuno-allergiques 240
2) Purpura où la thrombopénie n'est pas isolée 241
a) La thrombopénie de Glanzmann, les thrombocytopathies héréditaires et familiales 241
b) Purpuras au cours des syndromes hémorragiques aigus 241
c) Purpuras pas excès d'antivitamine K 241
3) Purpuras par altération capillaire 242
a) Purpura inflammatoire allergique 242
b) Purpura rhumatoïde 242
c) Purpura infectieux 242
d) Purpura fulminans de Henoch 242

../...

C - D'origine protéolytique 243
1) Fibrinolyse aiguë 243
2) Fibrinolyse localisée 243

D - Syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire 244
1) Physiopathologie 244
2) Clinique 244
3) Etiologie 245
a) Les causes obstétricales 245
b) Les causes chirurgicales 245
c) Les causes transfusionnelles 245
d) L'embolie graisseuse par activation 245
e) Le purpura fulminans 245
4) Traitement 246
a) Prophylactique 246
b) Curatif 246

E - D'origine transfusionnelle 246
1) Transfusion incompatible 246
2) Transfusion de sang infecté 247
3) Transfusions massives 248

CHAPITRE X - Actions de l'hydrocortisone sur l'estomac 249

I - Rappel physiologique sur la sécrétion gastrique 250
A - Principaux éléments du suc gastrique 250

B - Elaboration de la sécrétion acide 251

C - Elaboration de la sécrétion peptique 251

D - Régulation de la sécrétion gastrique 252
1) Une phase céphalique ou vagale directe (nerveuse pure) 252
2) Une phase gastrique ou vagale antrale (neuro-hormonale) 252
3) Une phase antrale locale 252
4) Une phase intestinale 252

II - Actions neuro-hormonales sur la sécrétion gastrique 253
A - Réponse aux agressions 253

B - Conséquences cliniques et expérimentales 254

C - Sécrétions neuro-hormonale et muqueuse gastro-duodénale 255

../...

III - Hémisuccinate d'hydrocortisone et muqueuse gastrique 257
A - Action ulcérigène de l'hémisuccinate d'hydrocortisone 257
1) En pathologie générale 257
2) En neuro-chirurgie 257
3) Pathogénie possible 258
4) Comparaison avec les autres corticoïdes 258
B - Action bénéfique sur les ulcères histaminiques 259
C - Action anti-inflammatoire en chirurgie digestive 259
D - Hémorragies digestives 259

CHAPITRE XI - Syndromes inflammatoires et immuno-pathologiques 263
A - Les pancréatites aiguës 264
1) Physiopathologie 264
2) Etiopathogénie 265
3) Traitement 266
B - La rectocolite hémorragique 267
1) Physiopathologie 267
2) Traitement 268
C - Rejet de greffe d'organe 268
1) Rappel physiopathologique 268
2) Réaction immunitaire 269
3) Traitement 271

CHAPITRE XII - Action sur la thermolyse 273

CHAPITRE XIII - Discussion des risques liés au traitement - Contre-Indications 275
I - Discussions des risques liés au traitement 276
A - Incidents et contre-indications classiquement décrits 276
1) Syndrome cushingoïde 276
2) Hypertension artérielle 276
3) Hyperhydratations extra-cellulaires 277
4) Diabète 277
5) Ostéoporose 278
6) Glaucome 278
7) Fatigabilité musculaire 278

../...

8) Accidents neuro-psychiques 278
a) Excitabilité corticale 278
b) Crises comitiales 278
9) Ulcères gastro-duodénaux 279
10) Hydrocortisone et hémorragies digestives 280
11) Action hypercoagulante génératrice de phlébite et de thrombose 280
12) Les risques d'accidents infectieux 281
a) Risques microbiens 281
b) Risques viraux 281
13) Les retards de cicatrisation 282
a) La maladie de Cushing 282
b) Le risque infectieux tissulaire 282
14) L'aggravation de l'amylose rénale 283
15) L'insuffisance rénale 283
16) L'hyperazotémie 283
17) L'inhibition corticosurrénale 283
18) Blocage des centres hypothalamo-hypophysaires 286
19) Désordres métaboliques observés 287
a) La classique surcharge hydrosaline 287
b) L'hypocalcémie 287
c) L'hyperglycémie 287
d) L'hypokaliémie 287
e) L'hypomagnésémie 288
f) Avec les curares 288
g) Avec les narcotiques 288

II - Incidents et accidents en rapport avec les fortes doses 290
A - Incidents 290
1) Hypothermie 290
2) Hyperleucocytose 290
3) Action favorisante sur l'agrégation intra-artérielle des hématies 290
4) Action de réveil 291
5) Action myo-relaxante 291

B - Accidents 291
1) Infarctus du myocarde 292
2) Crises convulsives 292
3) Lithiases rénales 293
4) Diabète insipide 293

../...

III - Contre-indications 294

A - Certains comas neuro-chirurgicaux 294

B - Diabète insipide post-hypophysaire 294

C - Coma hyper-osmolaire 294

D - Thrombopénies intermittentes associés à une anémie hémolytique auto-immune 294

E - Les purpuras thrombopéniques infectieux d'origine virale 295